All'amato Maestro Prof. F.
per altissima stima
L. G.

Clinica Generale Medica di Firenze

5

LE CELLULE GLOBULIFERE

NEI LORO RAPPORTI

ALLA FISIOLOGIA DEL SANGUE

ED ALLA

PATOGENESI DELLE ANEMIE PRIMITIVE

STUDIO SPERIMENTALE E CLINICO

DEL DOTT. UMBERTO GABBI

FIRENZE
TIPOGRAFIA CENNINIANA
—
1891

Clinica Generale Medica di Firenze

LE CELLULE GLOBULIFERE

NEI LORO RAPPORTI

ALLA FISIOLOGIA DEL SANGUE

ED ALLA

PATOGENESI DELLE ANEMIE PRIMITIVE

STUDIO SPERIMENTALE E CLINICO

DEL DOTT. UMBERTO GABBI

FIRENZE
TIPOGRAFIA CENNINIANA
—
1891

AL MIO CARO E VENERATO MAESTRO

CESARE FEDERICI

I.

Stato presente della patogenesi delle anemie primitive. Sguardo complessivo agli studii sull'ematopoiesi e sull'ematolisi. Insufficienza delle cognizioni rispetto a quest'ultima.

Se vi è un capitolo della Patologia speciale Medica nel quale si lamenti ancora una grande scarsità di nozioni sicure, è certamente quello che riguarda la patogenesi delle così dette anemie primitive. Già non si è ancora d'accordo sulla terminologia, poichè mentre taluni le chiamano essenziali quasi ad indicarne la oscurità d'origine, altri le dicono croniche, altri ancora idiopatiche ed altri infine non accettano nè l'una nè l'altra denominazione, non ritenendo che esistano malattie del sangue sviluppatesi primitivamente. Per questi ultimi esse sono l'effetto di una causa che non ha agito inizialmente, ma secondariamente sul sangue o sugli organi ematogeni. È noto poi come il Klebs abbia proposto di chiamare anemie essenziali quelle nelle quali si verifica una distruzione di globuli del sangue operata da particolari microrganismi.

La indeterminatezza che esiste a proposito della terminologia, rispecchia chiaramente lo stato presente delle cose; essa è esattamente proporzionale a quella delle attuali nozioni. A conforto del mio asserto, basterà che io ricordi come sotto il nome di anemia perniciosa progressiva si siano comprese le affezioni le più disparate; l'anchilostomiasi, l'atrofia delle glandole peptiche ecc.

Se volessi riferire qui le opinioni professate sulle patogenesi delle anemie primitive dai migliori trattatisti di patologia medica, e pur quelle di coloro che ne hanno fatto uno studio speciale, dovrei scriver parecchio e farei assistere i lettori ad un fenomeno poco confortante: allo svolgersi di idee le più diverse ed ai contrasti i più evidenti.

Le ragioni di un simile stato di cose sono varie e traggono principal fondamento dalle nozioni incomplete che si avevano sugli organi formatori e distruttori degli elementi figurati del sangue.

Aveva perfettamente ragione il Cohnheim, quando dettava le parole seguenti nelle sue splendide lezioni di patologia generale. « Se finora nella patologia del plasma sanguigno ci movemmo sopra un terreno abbastanza sicuro, lo stesso non avviene volgendo la nostra attenzione ai disturbi morbosi del modo di comportarsi dei corpuscoli sanguigni. Per quella noi conosciamo abbastanza bene le condizioni in mezzo alle quali cresce o diminuisce la proporzione di acqua nel plasma, mentre poc'anzi feci rilevare le lacune che esistono relativamente alle sorti dei corpuscoli. Una soluzione razionale di tutto questo problema è da attendere solo quando ci sarà dato per lo meno di conoscere i tratti fondamentali della fisiologia e patologia del sangue; *vale a dire degli organi formatori e distruttori dei corpuscoli rossi.* »

Ed appunto fino a questi ultimi tempi (circa una quindicina di anni fa) gli studii sul sangue, sia rispetto alla sua morfologia, come al modo di generarsi erano davvero in fasce.

La scoperta fatta dal Neumann (1) e dal Bizzozero (2) nel 1868 della virtù emopoietica del midollo delle ossa, non fu d'un tratto accolta dalla generalità degli studiosi, ma solo dopo un certo tempo quando ulteriori ricerche le confermarono l'impronta di verità scientifica. Gli studii del Bizzozero hanno dato la spinta a tutta quella serie, veramente gloriosa, di lavori italiani sulla genesi del sangue, dai quali veniva estesa alla milza, al fegato ed ai ganglii linfatici il potere di generare gli elementi formali del sangue (3).

Se in questi ultimi anni balenò un po' di luce nella grande oscurità della patogenesi delle anemie primitive, lo dobbiamo sicuramente all'impulso dato dagli studii sulla ematopoiesi. Ma dobbiamo confessare che fino ad oggi poco si è ottenuto.

A mio debole avviso un tal fatto ha varie cagioni. Prima di tutto è da notarsi che molti di coloro che illustrarono casi di anemie primitive, anche dopo la scoperta del Bizzozero e del Neumann, non sono partiti nelle loro ricerche con criterii fissi e determinati. L'esame delle loro pubblicazioni rivela chiaramente che se indagini furono fatte sugli organi emopoietici, esse quasi unicamente si circoscrissero all'organo visibilmente leso. Ed a torto, poichè le necroscopie avevano già dimostrato che l'alterazione del sangue, pur nei casi nei quali sembra in apparenza unicamente legata alla lesione evidente di un determinato organo emopoietico (milza), può avere un valido sebbene non visibile coefficiente in quella contemporanea di un'altra glandola sanguificatrice (midollo delle ossa). Questo fatto doveva necessariamente costituire un incitamento ad estender l'indagine in ogni singolo caso a tutti indistintamente gli organi emopoietici. E tale incitamento veniva ribadito dalla ulteriore esperienza, la quale mostrando che talvolta questo coefficiente può divenire il cooperatore principale, od essere il fattore unico dell'alterazione del sangue, imponeva all'osservatore di non restringere l'esame al solo organo ematopoietico colpito, ma a tutti; poichè la simpatia fra di essi testimoniata dall'affinità di struttura e di funzione trovava un sicuro riscontro anche in condizioni patologiche (4). Epperciò le deduzioni desunte da quelle osservazioni cliniche nelle quali non è fatto cenno delle condizioni di tutti gli organi emopoietici sono da riguardarsi incomplete, e tali da renderci in parte ragione delle presenti incertezze. Noi non siamo attualmente in possesso che di uno scarso numero di osservazioni esatte e complete (eccellente al riguardo lo studio di Laache) colle quali al certo non possiamo sperare di toglier di mezzo la oscurità lamentata. La quale però, dobbiam convenirne, non sarà chiarita soltanto dal vedere come si comporta la genesi del sangue

nell'organo malato e quali caratteri presentano i globuli che vi si fabbricano. È necessario che « *le lacune che esistono relativamente alle sorti dei corpuscoli* » siano tolte di mezzo come scrisse acutamente il Cohnheim.

Esistono infatti delle anemie primitive la cui patogenesi è stata in grandissima parte ma non interamente chiarita, ricercando negli organi emopoietici come si comportava la genesi del sangue. Lo schiarimento fu completo quando si indagò anche il modo di terminare dei globuli rossi. Alludo alla leucemia.

Quando di questa si scoprì la forma splenica si ammise che l'alterazione del sangue dovevasi ad un eccessivo accumulo nel plasma di leucociti che prendevano origine nell'organo colpito. La lesione splenica aveva per effetto di accentuare uno degli ordinarii attributi della milza: quello di fabbricare i globuli bianchi. In seguito però un esame più attento del sangue rivelò una reale diminuzione di globuli rossi, che si ritenne dipendere da una insufficiente ematopoiesi. Ma l'asserto non si trovò conforme al vero poichè si videro circolanti nel sangue dei globuli rossi nucleati. Allora si riconobbe che nella milza si distruggevano i globuli rossi poichè si videro numerose cellule globulifere nel tessuto splenico, epperciò anche l'ultima parte del problema ebbe la soluzione invocata (Cohnheim).

La leucemia adunque ci dimostra che la lesione del sangue non ha per unico coefficiente l'aumento eccessivo di globuli bianchi, ma anche una reale diminuzione di globuli rossi. Ora è indubitato che la principale caratteristica delle anemie primitive è la diminuzione di questi ultimi.

È stata perciò, a parer mio, una restrizione pericolosa, per la confusione che fece nascere e per l'insufficienza delle nozioni che si osserva tuttora, quella di ricercare soltanto il modo di comportarsi della genesi del sangue negli organi colpiti e riconoscer quasi sempre, come si è fatto da taluno, in un processo anormale e difettoso di questa la causa dell'anemia. I fatti osservati in passato e quelli che quotidianamente si osservano, dimostrano che se è vero che in talune anemie la causa risiede principalmente in una incom-

pleta ematopoiesi, od in una imperfetta costituzione dei globuli sanguigni (clorosi), è pur vero che altre ne esistono le quali attestano una eccessiva distruzione degli elementi del sangue negli stessi organi emopoietici. Ma questo punto è stato sempre riguardato con una certa aria di noncuranza da taluni, dai più invece con grande circospezione. E questa era certamente giustificata dal fatto che il problema della distruzione fisiologica dei globuli sanguigni, presentava basi così poco solide e così limitate da destare ripulsioni anzichè attrattive. Difatti dopo la scoperta delle cellule globulifere fatta dal Kölliker (5) nella milza, fu da taluno attribuito a quest'organo la funzione di disfare i globuli rossi, ma l'ipotesi non fu generalmente assunta. Le cellule globulifere furon poi osservate dal Bizzozero (6) anche nel midollo delle ossa, ma neppure dopo questa scoperta furon fatti gli studii che eran richiesti dall'importanza dell'argomento; importanza la quale appariva manifesta tanto per il presumibile significato fisiologico di quegli elementi, e per la funzionalità dell'organo nel quale traevano nascimento, come riguardo all'influenza che essi potevano oppur no esercitare nel produrre o mantenere le alterazioni del sangue nelle anemie. Il ritardo negli stessi dipese, con grande probabilità, in parte dall'avere il Kölliker espressa più tardi un'opinione diversa dalla prima, ed in parte dalla guerra accanita mossa dalla scuola francese capitanata dal Robin (7) al significato attribuito alle cellule globulifere.

Il Klein (8) ed il Kusnezoff (9) riprendendo gli studii del Kölliker dimostrarono che realmente nella milza si disfanno i globuli rossi confermando così le ricerche fatte già prima fra noi dal Benvenisti (10), dall'Asson (11), dal Lussana (12). In tempi affatto recenti poi nuove ricerche sono state fatte dal Denys (13) e dal Malinin (14). Quest'ultimo riconoscendo la importanza del fatto per il significato fisiologico della milza, è il *primo* a chiedersi se si tratta dell'assorbimento di globuli rossi *ancor capaci di attività funzionale oppur no*. Gli studii poi del Neumann, del Foà (15) e di altri confermarono la esistenza di cellule globulifere nel midollo osseo sia in condizioni fisiologiche che morbose.

Già da quello che si era ottenuto appariva assai probabile la conclusione che proprio negli stessi organi ematopoietici si verifi-

casse la distruzione degli elementi del sangue. Il fatto però non era unicamente limitato alla milza ed al midollo delle ossa. In una serie di ricerche che eseguii, or sono sei anni, nel laboratorio di istologia di Firenze (16), ho potuto riconoscere che pur nei ganglii linfatici normali si trovano cellule globulifere identiche a quelle: la catena quindi è completa.

Fin da quel tempo, sorpreso del contemporaneo reperto degli elementi sopracitati negli organi emopoietici, io mi domandai se il grande riserbo che si teneva sul loro significato avesse da rimaner lungamente, e se non era proprio il caso di sviscerare la questione, dalla cui soluzione potevasi trarre grandissimo utile per lo studio della patogenesi delle anemie primitive, come già supponeva il Cohnheim. Di certo il problema si presentava irto di grandi difficoltà. Lo dimostrava già il silenzio pressochè completo mantenuto dalla maggior parte dei fisiologi sull'argomento nonostante gli studii del Klein, del Kusnezoff del Bizzozero, del Foà ecc. già accennati. Solo qualcuno ha espresso con una certa timidezza la opinione che la milza distrugga effettivamente i globuli rossi del sangue (Lussana (17), Landois (18), Foster (19)). Altri invece l'hanno combattuta sia asserendo che le cellule globulifere non si osservano nella milza fisiologica, sia affermando che gli elementi in quelle racchiusi, altro non sono che frammenti di globuli così avvolti (Robin (20), Cadiat (21)).

Delle cellule globulifere dei ganglii linfatici in nessun trattato di fisiologia, ch'io mi sappia, è fatta menzione.

Sorpreso, ripeto, del fatto, fino da quando studiavo le cellule globulifere nei gangli linfatici, ebbi cura di esaminare sempre il succo della milza e del midollo osseo degli animali in osservazione e ve le ho trovate con grande frequenza. L'esame il più attento dimostrò in ogni animale la *perfetta integrità di quegli organi.*

Ho pure esaminato sempre il succo degli organi emopoietici degli animali che poi per altre indagini (e tali da non riverberarsi su di essi), sottoposi ad esperimento, ed ho guadagnato la convinzione che il reperto delle cellule globulifere non è nè raro, nè un fenomeno patologico.

Gli studi di stimati Clinici avevano già dimostrato, che esistono anemie primitive le quali dipendono sicuramente da una eccessiva demolizione di globuli rossi. Basterà che io ricordi a questo riguardo gli studii del Quincke (22), dell' Hunter (23), del Federici (24), del Frederick (25), ecc.

Questi autori concordemente ammisero che il fondamento essenziale di certe anemie consiste in un disfacimento morboso di globuli rossi rivelato anche, e forse principalmente, dalla qualità dell'orina.

Difatti certi casi clinici di oligoemie primitive (nei quali alla necroscopia furono trovati alterati la milza ed il midollo osseo) venivano lumeggiati stupendamente ritenendo come dato di fatto inoppugnabile che in quei due organi si compia la distruzione degli elementi del sangue. La Clinica dunque in via indiretta forniva per dir così nuovi incitamenti a studiare la più volte accennata e tanto discussa funzione emolitica (*) degli organi emopoietici, della cui esistenza ripeto io acquistai la convinzione sino da quando compievo le mie ricerche sui ganglii linfatici. Difatti scrivevo in quel tempo queste precise parole: « Allora emergerà chiaramente pur questo: che nei così detti organi emopoietici nei diversi momenti della vita di un vertebrato, si generano e *distruggono i due principali elementi morfologici del sangue*. Nulla di più probabile che i materiali risultanti da quelli che si disfanno vengano adoperati da quelli che vi si vengono generando. » (Loc. cit.).

Questa però era un' induzione, non una deduzione. Da allora io cercai di dare la dimostrazione che realmente le cellule globulifere rappresentano il meccanismo di distruzione dei globuli del sangue. Ed io spero dopo quattro anni di ricerche assidue sia nel campo della fisiologia, come in quello della patologia, di averla ottenuta e di potere additare un trascurato, ma indispensabile elemento di giudizio nelle indagini intese a chiarire la patogenesi delle anemie essenziali.

(*) Per emolisi intendo distruzione degli elementi formali del sangue. Il Landois nell'ultima edizione del suo manuale di Fisiologia (1890) propone di chiamare *emocitotripsia* la frammentazione dei globuli del sangue, ed *emocitolisi* la dissoluzione.

II.

Le cellule globulifere — Loro significato fisiologico.

Dallo sguardo riassuntivo rivolto agli studii fino ad oggi compiuti sulle cellule globulifere, noi vediamo come essi siano incompleti ed incerti. Difatti noi non sappiamo:

1° se è precisamente negli organi emopoietici che esse finiscono;

2° se i globuli rossi che esse contengono siano stati assunti quando erano ancora capaci di attività funzionale;

3° che accade dei corpuscoli bianchi che divennero cellule globulifere.

Le mie ricerche mirarono appunto a chiarire questi punti oscuri della loro biologia.

Già per la presenza di granuli o cumuli di ematina nelle maglie dei tessuti ematogeni, come per la esistenza in essi di sali di ferro, nasceva giustificata l'idea che le cellule globulifere trovassero la morte precisamente là ove traggono nascimento. Scendeva più naturale il concetto di mettere tanto il primo che il secondo reperto in relazione col loro disfacimento, anzichè legarne la genesi ad una specie di vomito da parte della cellula bianca, poichè nelle numerosissime osservazioni compiute, mai si potè sorprenderla in attitudine tale che giustificasse quella presunzione. E d'altra parte avvaloravano il primo e più naturale supposto, i risultati di ricerche dirette sui derivati chimici della metamorfosi regressiva dei globuli bianchi, dai quali veniva quasi appieno assodato, che per effetto di un pervertito processo di nutrizione nascono dei peptoni, i quali indicherebbero appunto l'avvenuto cambiamento del protoplasma cellulare (*). Tenuto mente a questo ed al fatto che

(*) È provato dalla fisiologia che i globuli bianchi assorbono peptoni dall'intestino, e si potrebbe quindi pensare che quello che nasce per la loro alterazione non sia che il peptone primitivamente assunto. Ma ciò che ci fa ritenere che parte di esso sia di formazione autoctona è il fatto della sua grande quantità nella milza dei leucemici, nei quali essendo le funzioni digestive debolissime, scarso ne è l'assorbimento.

l'Hoffmeister (26) ha riscontrato nella milza fisiologica una discreta quantità di peptoni e che in copia assai maggiore, furono riscontrati dal Salkowsky (27) nella milza patologica in genere ed in quella leucemica in specie, dove furon riscontrate le cellule globulifere (Cohnheim), mi parve razionale di ritenere pure questo reperto come altro segno presuntivo del supposto loro dissolvimento, il quale veniva poi reso verosimile anche perciò che nella milza leucemica si riscontrano in copia i cristalli di Charcot ritenuti ancor oggi come prodotti di trasformazione regressiva dei globuli bianchi (28).

Un altro reperto pure significativo, quello cioè della morte dei citati elementi negli stravasi emorragici, osservata dal Langhans (29) e da altri, mi induceva nella ipotesi che non si avesse per dir così la *restitutio ad integrum* delle cellule bianche, le quali per metabolismo manomisero, come vedremo, tante emazie. Pure dal non avere trovato, esaminando la letteratura dell'argomento, nessun lontano accenno alla presenza sia pur causale di cellule globulifere nella linfa; dall'esser questa quasi del tutto priva di ferro, veniva confortata l'ipotesi che il loro ciclo evolutivo si compiesse entro all'organo nel quale ebbero nascimento. La ipotesi stessa traeva pur vigore da altri argomenti. Difatti quando la cellula contiene più globuli rossi ed un cumulo discreto di frammenti così da quintuplicare e più il suo volume, d'onde può trarre la forza necessaria ad espellere il materiale che la ingombra se anche sottoposta a stimoli fisici, come facemmo (tavolino di Schultze-Löwit) non si muove? È logico l'ammettere che il materiale estraneo si liberi cadendo la cellula madre in dissoluzione. E ciò tanto più quando si rifletta che i granuli risultanti dalle emazie disfatte son sì bene inviluppati dal protoplasma cellulare che pur quando si fa roteare la cellula per vederne il nucleo, come consiglia il Bizzozero, essi non si smuovono. Infine noi vediamo e non raramente dei cumuli di pigmento i quali posseggono la forma circolare del globulo bianco. Ora è egli in tale caso ammissibile che essa si sia potuta svuotare d'un tratto di tutto il suo conte-

nuto? Tenuto conto della sua costituzione ripugna davvero di ammettere una simile possibilità, come non è nemmeno ammissibile che i granuli si siano poi raccolti e fusi e conformati a sfera.

Partendo da queste considerazioni io mi son quindi accinto alla ricerca di quelle modificazioni che potessero fornire la prova della sorte serbata agli elementi in esame.

Gli argomenti dimostrativi dovevano esser desunti sia da lunghe e ripetute osservazioni per rintracciarne le fasi graduali di annullamento, come dal modo di comportarsi sotto l'influenza degli stimoli fisici e delle materie coloranti. Per rispetto ai primi debbo dire come osservati quegli elementi in mezzi opportuni, io non li abbia mai visti conformati in guise diverse, così da ritenere le singole conformazioni come stadii di successiva involuzione, nè mai ne vidi che con alterazioni nel contenuto o nei contorni mi additassero essersi in essi spenta ogni attività funzionale. Debbo però avvertire che più volte ne rinvenni o con apparenza torbida oppure con espansioni sarcodiche alla periferia, ma in tali casi l'esame veniva praticato dopo un certo tempo dall'uccisione dell'animale ed era quindi assai probabile che quelle modificazioni si dovessero alla cessazione del ricambio materiale intervenuto post-mortem.

In relazione all' idee sopra esposte, poteva forse, avere una certa importanza il fatto, che esaminando il succo degli organi ematogeni dopo un certo tempo dalla uccisione dell'animale, mentre si rinvenivano buona parte delle cellule globulifere alterate e come convertite in masse informi, i corpuscoli bianchi conservavano l'ordinaria loro configurazione.

Per cui non riuscendo possibile di trarre dall'osservazione immediata nessun sicuro elemento di prova, passai al secondo ordine di ricerche, quelle cioè dirette a riconoscere se erano presenti gli ordinarii attributi del corpuscolo bianco.

Ho proceduto nel modo seguente. Fatta una preparazione di succo linfatico o splenico o midollare nel quale si contenevano cellule globulifere, ne cercavo una che fosse attorniata da

globuli bianchi a contorni ben distinti. Poi, tenendo l'occhio fisso sul campo d'osservazione, facevo mettere una goccia della ordinaria soluzione iodo-iodurata in vicinanza del bordo libero del vetrino copri-oggetti. In seguito facevo applicare al bordo opposto del medesimo una carta bibula dotata di scarso potere assorbente. Si iniziava per tal mezzo una debole corrente e si aveva una penetrazione lenta e graduale della tintura iodica nel campo d'osservazione. Potei così ripetutamente constatare che le cellule globulifere si coloravano con maggior prontezza di quel che non facessero i globuli bianchi.

Ho poi applicato con soddisfacente successo il processo seguente. Sopra una preparazione di succo linfatico (o splenico o midollare) nella soluzione ordinaria di cloruro sodico, ho diretta in maniera graduale, l'azione di una soluzione all'1 per 100 di acido acetico. Dopo brevissimo tempo si rese evidente il nucleo dei corpuscoli bianchi che si trovavano nel succo ed in seguito apparve pur quello di gran parte delle cellule globulifere nel mentre ne andavano a grado a grado scomparendo i globuli rossi od il materiale resultante dal loro sfacelo. Il nucleo, reso per tal modo evidente (sebbene non in tutte le cellule globulifere) non si presentò sempre di forma ovoide, ma spesso offriva una infossatura poco profonda nel suo contorno così da fargli assumere come una forma di fagiuolo. Esso spiccava sul protoplasma cellulare divenuto perfettamente ialino e sol di rado si mostrò provveduto di nucleolo e di granulazioni. Ho cercato di colorire le cellule rese libere dal contenuto abnorme adoprando le diverse preparazioni di carminio. Ho impiegato a preferenza quello del Grenacher ed ho sempre procurato che la penetrazione di esso sotto al vetrino copri-oggetti si compiesse in modo lento e graduale così da esercitarsi quasi contemporaneamente l'azione sua sui diversi elementi morfologici. Il risultato di numerose e ripetute osservazioni è stato sempre questo: i corpuscoli bianchi assumevano prontamente il colore mentre le cellule globulifere restavano affatto indifferenti: esse spiccavano come circoli biancastri sul colorito violaceo della preparazione. Tali circoli andavan sempre più aumen-

tando eppoi davano origine a bollicine trasparenti le quali pur esse dopo qualche tempo scomparivano affatto.

Incoraggiato da tali risultati i quali attestavano già una tal qual differenza nel modo di comportarsi delle cellule globulifere da quelle bianche, e sapendo che delle cellule morte è caratteristica la scomparsa del nucleo io mi accinsi a ricercare se in queste mancava. Per consiglio del Prof. Ziegler, nel suo laboratorio a Freiburg in Baden, ho impiegato il processo seguente che ha permesso di risolvere nettamente la questione.

La milza ed i ganglii linfatici (cavia, topi ecc.) appena tolti dall'animale di fresco ucciso, venivano tagliati a piccole fettuccie da 3-4 mm. di spessore, e tenuti per 24 ore in una soluzione acquosa satura di sublimato corrosivo. Poscia venivano passati nell'alcool a 70 per due o tre ore, indi in quello a 80, a 97 per qualche tempo ancora, ed infine nell'alcool assoluto, qui rimanendo circa 24 ore. Tolti dall'alcool essi venivan posti nello xylol e di qui passati in paraffina, la quale era mantenuta per qualche tempo in un termostato alla temperatura di 35. Dei pezzi rinchiusi nella paraffina si facevano sottili sezioni le quali venivano distese sul vetrino porta-oggetti, e si facevano cadere su di esse due tre goccie di un miscuglio di olio di garofani e di collodion.

Il porta-oggetti così preparato veniva posto in un termostato con una temperatura variabile da 50-60 così che l'olio di garofani evaporasse (un ora e più). Tolto di qui ed appena raffreddato era posto in un recipiente contenente xylol perchè si sciogliesse la paraffina, e poi era passato nell'alcool a 90, indi nell'acqua ed in ultimo nel liquido Biondi-Heidenhain il quale è composto di

100 ccm. di orange,
20 ccm. di fucsina acida,
50 ccm. di verde di metile,

e viene adoperato diluito nell'acqua nella proporzione di 1 a 60 o di 1 a 100. Nel liquido colorante le sezioni rimanevano da 6-24 ore e poi lavate nell'acqua, passate nell'alcool a 96 prima e nello xylol poi, venivano chiuse in balsamo del Canadà.

Il liquido Biondi-Heidenhain mostra chiaramente le proprietà di forma dei leucociti, ed era quindi prezioso nel caso mio.

Io ho fatto soggetto delle mie osservazioni la milza delle cavie perchè vi si trovano sempre ed abbastanza numerose le cellule globulifere.

Ho proceduto nel modo seguente. La cavia robusta e sana veniva uccisa colla puntura del bulbo. La milza estratta subito dopo la uccisione dell'animale era tagliata in sottili frammenti che venivan posti nella soluzione satura di sublimato corrosivo per esser poi trattati col metodo precedentemente esposto. A fresco esaminavo il succo splenico per studiare le varie forme delle cellule globulifere e per riconoscere se presentavano alterazioni. Assieme alla milza estraevo i ganglii linfatici della cavità addominale o quelli del collo e pur di questi esaminavo il succo e mettevo sottili tagli nella soluzione di sublimato.

Le cavie sacrificate per i miei esperimenti furono 16: le due prime giovanissime. All'infuori che nella milza di quest'ultime le cellule globulifere furono trovate sempre in grande abbondanza. Vedute a fresco esse presentarono comunemente contorno circolare. Rispetto al contenuto questo consisteva o unicamente di globuli rossi integri, o di globuli rossi e di loro frammenti, oppure di frammenti e di granuli di pigmento ora giallo d'oro, ora invece giallo scuro o rossastro.

Nelle sezioni colorate col liquido Biondi-Heidenhain si hanno preparati elegantissimi. Il tessuto corticale e la trama connettivale splenica sono colorati in rosso chiaro, i glomeruli Malpighiani sono invece colorati in un bleu delicatissimo. I globuli rossi sono colorati in rosso vivo dalla fucsina. Le cellule globulifere si comportano nella maniera seguente: il protoplasma è colorato in orange, il nucleo in bleu ed i globuli rossi, se integri, in rosso carico. Esaminando i preparati si scorge chiaramente come talune cellule globulifere abbiano il nucleo colorato in bleu, mentre in altre invece non si osserva affatto. Questo venne ripetutamente constatato anche dal prof. Ziegler. Abbiam notato in alcuni preparati:

a) delle cellule le quali presentavano una parte del margine

cellulare alterato, una specie di breccia dalla quale uscivano dei granuli di pigmento di cui la cellula era piena. Frammezzo a queste ed ai lati dei granuli colorati in orange come il protoplasma;

b) delle cellule, contenenti quasi esclusivamente delle granulazioni giallo d'oro e nelle quali non si trovava il nucleo;

c) altre, ripiene di qualche globulo rosso e di granuli, nelle quali il nucleo ridotto a semiluna era spinto alla periferia;

d) altre infine nelle quali il nucleo assai ridotto era granuloso e solo imperfettamente colorato.

Un fatto ripetutamente constatato fu questo: nelle cellule ripiene per intero o quasi di globuli rossi il nucleo fu sempre visto fochettando convenientemente: in quelle grandi e ripiene quasi esclusivamente di frammenti di globuli o di granuli color giallo d'oro il nucleo si mostrò frequentemente o sottile ed atrofico *oppure non esisteva.*

Certificato col metodo precedente che in talune cellule globulifere il nucleo è scomparso volemmo pure indagare se il protoplasma cellulare cade in degenerazione grassa, come il Langhans, il Cordua (30), il Müller (31), il Monti (32) ed altri (33) asserirono avvenire per le cellule globulifere che si formano negli stravasi emorragici. A tale intento impiegammo il metodo del Flemming.

Le sezioni della milza e dei ganglii linfatici venivan messe per due giorni nel liquido del Flemming eppoi tenute per due ore nell'acqua. In seguito venivan messe per dodici ore nell'alcool diluito, poi per 24 ore nell'alcool a 90 ed infine per altre 24 nell'alcool assoluto. Si includevano nella celloidina, e se ne facevano sezioni le quali venivano colorate colla safranina. Con questo metodo trovammo spesso nel corpo della cellula globulifera delle granulazioni nere accanto a quelle giallo d'oro di cui si è più volte scritto. Però esse non si trovarono in quella quantità per la quale potesse dirsi essere interamente avvenuta la degenerazione grassa del protoplasma. Una sol volta questo potè osservarsi.

La dimostrazione adunque della verità che appariva da diversi fatti l'abbiamo per intero ottenuta. Le cellule globulifere

degli organi ematopoietici compiono in essi il loro ciclo vitale. Se si volesse obbiettare che non tutte furon trovate senza nucleo, potrei dire che a me basterebbe d'averne trovate anche poche; poichè sarebbe al certo più illogico il ritenere che il modo di terminare da me additato costituisca la eccezione, anzichè la regola. E basta soltanto l'aver riscontrato, come in seguito dimostreremo, che è precisamente lì che si formano, che non ne fu mai veduta una in atto di sbarazzarsi del suo contenuto, e che nel sangue della vena splenica non ne furon vedute mai e neppure nel fegato per concludere a buon dritto nel senso da noi indicato. È vero che a prima giunta pare strano come una cellula che ha accaparrato tanto materiale nutritivo debba finire in quel modo. Ma faccio riflettere che per la nutrizione dei globuli bianchi, quello non è uno dei materiali più adatti (altrimenti post mortem nei vasi sanguigni non si dovrebber trovare che cellule globulifere), e che d'altro canto la enorme quantità può, oltrechè riescire dannosa per sè stessa, impedire quello scambio respiratorio che è indispensabile alla vita dell'elemento cellulare. La patologia generale ne insegna a tale riguardo che una delle condizioni più efficaci a convertire in grasso il protoplasma cellulare è la deficienza d'ossigeno. (Cohnheim).

Stabilito dalle precedenti ricerche che le cellule globulifere sono elementi che dopo un tempo più o meno lungo si disfanno, viene implicitamente dimostrato che non solo i globuli rossi da esse avvolti, ma anche i bianchi dai quali esse derivano, cadono in dissoluzione.

Essi sarebbero adunque strumenti di morte tanto dei globuli rossi che dei bianchi e rappresenterebbero quindi uno di quei meccanismi per i quali, malgrado la produzione incessante, il numero degli elementi del sangue si mantiene ad un livello pressochè costante.

Ma è ora il caso di chiederci se i globuli rossi erano ancora viventi nel momento nel quale furono avvolti dalla cellula bianca.

È indubitato, che se essi non si prestavan più al loro compito fisiologico, l'ufficio che verrebbe affidato agli organi emato-

poietici perderebbe in parte della sua importanza. Di qui adunque la gravità dell'obbiezione, e gravità tanto maggiore quando si pensi che noi per gli elementi rossi del tessuto del sangue non possediamo, come per gli elementi di altri tessuti, alcun reattivo od espediente, il quale valga a farci distinguere in modo indiscutibile quelli viventi dagli altri che non sono più capaci di attività funzionale.

Poichè io non credo che sia un segno sicuro di vita il disporsi che fanno a rotoli di monete come asserisce il Malinin (loc. cit.), non essendone data prova di sorta (*). E se tutti quelli che rimangono isolati fossero elementi che hanno già vissuto allora dovremmo riconoscere che un numero troppo rilevante di globuli del sangue circola come materia inutile. Il che già a priori ripugna l'ammettere. Il Malinin poi afferma che quegli elementi che rimangono isolati per aver perduta la tendenza a disporsi a pile non posseggono più la primitiva lucentezza, sono immobili, più oscuri degli altri. Ma io davvero non firmo a queste sue asserzioni poichè l'esame del sangue non dà sicuro fondamento alla sua tesi. Dico infine che nel sangue dei nefritici pochi globuli hanno tendenza a disporsi a rotoli come ebbi ad osservare in due casi e se questo reperto fosse costante ed il fatto affermato dal Malinin rispondesse al vero, allora l'asfissia dei nefritici dovrebbe essere un fenomeno immancabile!

Per cui per riconoscere se un globulo rosso è in condizioni normali dobbiamo razionalmente indagarne le proprietà di forma e di contenuto ed il modo di rispondere ai reattivi di colorazione.

Ora nelle cellule globulifere si trovano dei globuli rossi colle loro normali caratteristiche? Sì, senza alcun dubbio: in talune di esse i globuli si presentano con la forma ordinaria e di colore identico a quello dei globuli che non furono incorporati. Una volta potei assistere all'inghiottimento d'un globulo rosso da parte di un leucocito e ne potei riconoscere tutte le normali apparenze.

(*) Anzi da altri autori è ritenuta una proprietà dei globuli rossi di neoformazione quella di non disporsi a rotoli di moneta.

Ma allora, mi si potrebbe chiedere, come mai non si verifica in modo generale l'assunzione delle emazie da parte dei leucociti negli stessi organi ematopoietici dove troviamo molti di questi elementi fra loro a contatto? Non è egli naturale il supporre che le emazie avvolte furono quelle che compierono il ciclo della loro attività funzionale e divennero impotenti a difendersi contro la ingordigia dei globuli bianchi? Perchè allora non si compie anche entro i vasi post-mortem il descritto fagocitismo?

Io credo che i globuli rossi che vanno quotidianamente a fine negli organi ematopoietici siano principalmente ma non unicamente quelli che hanno compiuto il ciclo della loro evoluzione vitale. Noi non abbiamo alcun argomento sicuro per sostenere che tutti i globuli rossi avvolti hanno perduta la loro attività funzionale. Ed il dire come da taluno si è fatto, che essi divengono preda dei leucociti perchè non hanno più potere di resistere ai loro assalti è un'asserzione gratuita, poichè io domando in che consiste e quale è la prova di questo loro potere di resistenza. Nè parmi si possa con fortuna sostenere l'ipotesi del Malinin, il quale ammetterebbe che i globuli rossi viventi in virtù della loro tendenza a disporsi a rotoli di monete passano così disposti a traverso alla rete formata dalle cellule spleniche e « forse in conseguenza di differente elettricità nelle concavità dove i rotoli stessi, nel vero senso della parola, formano delle pile microscopiche, oppure in conseguenza di altre leggi a noi sconosciute. » Le cellule morte invece passano isolate, senza alcun potere di resistenza e divengono preda naturale delle cellule spleniche. Ma credo che non ci si possa fermare nemmeno un momento a pensare a questa intelligenza dei globuli rossi, i quali riconoscendo di esser nei vasi splenici si dispongono come i rotoli di monete per non esser vittime di sorprese! (Lavoro citato pag. 313). Ho fatto dei preparati a fresco nella milza e non ho potuto veder mai questa sapiente disposizione.

A buon conto poi è bene si sappia che nella milza le cellule globulifere si formano nelle così dette lacune spleniche, le quali non sono altro che dilatazioni dei minimi vasi. Qui adunque en-

trano gli elementi del sangue fra loro commisti e non soltanto quelle emazie che hanno compiuto il ciclo della loro attività perchè allora bisognerebbe ammettere che nell'arteria splenica entran sol quelle. Ed in virtù di qual legge?

D'altra parte le ricerche compiute dal mio illustre Maestro il Prof. Foà (34) sugli effetti consecutivi ad un parziale restringimento della vena splenica permettono di rispondere in modo soddisfacente alla obbiezione in esame. Da quelle vien dimostrato che le cellule globulifere nella milza crescono in modo singolare a mano a mano che ci si allontana dal giorno nel quale fu praticato l'esperimento. Appunto allorquando il pericolo di un'irritazione locale, la quale potrebbesi riguardare, quasi per eccesso di scrupolo, come condizione efficiente della formazione delle cellule globulifere, deve essere scomparsa. Ed in questo caso può nascere il dubbio che i corpuscoli rossi avvolti non siano in condizioni fisiologiche? Ma essi vi arrivano dall'albero circolatorio e quindi non si possono elevare eccezioni sulla loro integrità funzionale. Io ho voluto ripetere questi esperimenti per assicurarmi se nelle cellule globulifere ottenute dopo la legatura esistevano anche globuli rossi con la loro forma ordinaria ed ho potuto convincermi della realtà del fatto. Son forse intervenute nella milza condizioni patologiche tali da rifiutare ai risultati dell'esperimento ogni valore? Io credo di no. Difatti quali alterazioni somatiche sono intervenute nella milza? Secondo l'avviso del Foà nessuna. Quali cambiamenti funzionali? Un aumento dell'attività emopoietica ed emolitica ed un modico rallentamento del circolo. Ma dobbiam considerare quest'ultimo come una condizione patologica tale da riverberarsi sulla vita degli elementi morfologici del sangue della milza, da essere indotti a ritenere che essi hanno perduto i loro normali attributi così da divenire facilmente preda dei leucociti? Ma allora dovremmo concludere a filo di logica, che siccome parte della massa totale del sangue passa per la milza, così in buon numero i suoi elementi morfologici non adempiono più alla loro funzione. Però negli animali da esperimento mancano i segni obbiettivi di questo stato anormale di cose. E se si dicesse che questi son demo-

liti nel fegato si sosterrebbe sicuramente una cosa assai verosimile, ma sino ad oggi non dimostrata. Io credo che nella milza si compia il fagocitismo per i globuli rossi sì vivi che morti, come si verifica per altri elementi in altri organi, come si verifica quando l'organismo è invaso dai batterii. Il maggior numero di coloro che si sono occupati di fagocitismo hanno concluso che i fagociti assalgono i batterii viventi ed anche le forme bacillari che sono dotate di movimento spontaneo. Come può adunque meravigliare il fatto dell'assorbimento di globuli rossi vivi?

La serie dei fatti finora osservati non ci ha ancora permesso di stabilire le leggi che presiedono allo sviluppo dell'attività fagocitica dei leucociti. Però i ben noti esperimenti del Ranvier hanno assodato che è principalmente sotto l'influenza dell'O che si svolge la loro attività metabolica. Si capisce quindi come nella milza — nell'istessa guisa che nel midollo delle ossa e nei ganglii linfatici, — si rinvengano le così dette cellule globulifere vista la grande rete vascolare che la fece ritenere come « glandola sanguigna. »

La non costanza del loro reperto, la loro maggiore o minor copia stà con ogni probabilità in relazione col fatto solidamente stabilito che la circolazione splenica subisce, anche a brevi intervalli, notevoli oscillazioni e che la milza, turgida per sangue durante la digestione stomacale, diviene floscia e viscida negli intervalli (35). È quindi naturale che sotto diverse condizioni di circolo, mutando, per dir così, la irrigazione dell'O muti anche il fagocitismo, il quale si desterà quando maggiormente si esercita l'azione di quello. Ora se i leucociti sono capaci di avvolgere i batterii vivi perchè non potranno avvolgere i globuli rossi? Non si potrebbe pensare diversamente. Ma si vuole un altra prova del nostro asserto? Essa ci vien fornita dallo studio delle emorragie intraorganiche e cavitarie. Non appena versatosi il sangue, nel peritoneo ad es., si formano dopo breve tempo le cellule globulifere. L'essere i globuli non più contenuti nei vasi sanguigni vale quanto una condanna di irrimissibilmente perduta attività funzionale? No. Difatti non è da tutti ammessa una diapedesi fisiologica dei corpuscoli rossi?

Il Cohnheim (Pat. Gen.) non ha dimostrato che essa si verifica nei vasi intestinali durante la digestione? Non è certificato che i globuli rossi vivono per un certo tempo anche se tolti dai tessuti organici, purchè si osservino opportune cautele? Se questo non fosse, la scoperta della trasfusione del sangue dovrebbe considerarsi come un madornale errore. — Ma la fisiologia ha dimostrato che quando si inietta o nella iugulare o nella cavità peritoneale di un animale reso anemico per ripetuti salassi, il sangue defibrinato di un animale della stessa specie, questi viene assorbito e vive e funziona per un certo tempo nei vasi dell'animale anemico. Quale più convincente dimostrazione può dunque esigersi?

La obiezione quindi che i globuli rossi contenuti nelle cellule globulifere debbano essere tutti morti, non ha valore se si intende in senso generale. Che taluni di essi siano vivi vien dimostrato dalla regolarità della loro forma e dal modo di rispondere alle materie coloranti. Quelli poi che si presentano rimpiccioliti o deformati, o sono stati assunti come tali dalla cellula bianca involucrante oppure rappresentano stadii di disintegrazione intracellulare dei globuli rossi. Quest'ultima è la cagione la più frequente se non la unica da prendersi in considerazione. Potrebbe forse avvenire che nella milza parte dei globuli rossi si dissolva spontaneamente, senza l'influenza del potere fagocitico delle cellule spleniche? Credo che si debba rispondere negativamente. Invero perchè il fatto si verifichi bisogna ammettere che la corrente del sangue ristagni nella milza, ma sappiamo che questo non si osserva. E per qual ragione poi solo nella milza i globuli morti devono frammentarsi? E d'altra parte perchè ricorrere a questa spiegazione quando è così evidente quella che ci vien fornita dalle cellule globulifere?

Un fatto però che merita di esser chiarito è quello della sproporzione numerica notevolissima che esiste tra le cellule che contengono globuli, e quelle che contengono granuli o frammenti. Queste ultime sono numerosissime. La spiegazione è semplice: la dissoluzione intracellulare delle emazie si compie più rapidamente di quella della cellula bianca che divenne globulifera. Difatti vediamo in quest'ultime accanto a dei globuli rossi integri, dei fram-

menti o granuli di altri che *prima* furono avvolti. Inoltre le cellule globulifere sono elementi che rimangono nella milza, e quindi si avrà un accumulo di esse o dei loro prodotti. Non è poi improbabile che certe cellule pigmentifere abbiano un'origine autoctona: le cellule bianche avrebber cioè assunti i granuli resi liberi dalle cellule globulifere che andarono a fine.

III.

Rapporto delle cellule globulifere coll'ematolisi. Gli organi ematopoietici sono anche ematolisici. Dimostrazione sperimentale.

Qual posto deve assegnarsi alle cellule globulifere nella distruzione fisiologica dei globuli rossi del sangue?

Ne rappresentano esse l'unico meccanismo oppure ne esistono altri?

Nella mia nota sulle cellule globulifere dei ganglii linfatici (Loc. citato) io scrivevo che il fatto del contemporaneo reperto in organi determinati di cellule contenenti globuli rossi in via di disfacimento, e di copia discreta di sali di ferro, faceva nascere legittimi dubbii sull'attendibilità dell'ipotesi del Kölliker, per la quale avrebbesi dovuto ritenere come evento ordinario la dissoluzione intraplasmatica delle emazie, le quali rimangono lungamente in circolo. Gli studii recenti sulla resistenza organica dei globuli rossi e sulla loro quantitativa neoformazione sembrano perfettamente giustificarne la lunga permanenza nell'albero circolatorio (*): però i nostri indicando centri di distruzione più attiva, ne danno il diritto di prendere in disamina la supposta dissoluzione per vedere se essa resiste all'esame critico.

La dissoluzione intravasale dei globuli rossi si concepisce perfettamente in condizioni patologiche quando per ostacolato deflusso entrano in circolo quegli acidi della bile alla cui influenza essi non resistono, oppure quando l'integrità loro è minata da qualche elemento infettivo penetrato in circolo (**). Ma in condizioni fisiologiche noi non possiamo invocare cause affini e scar-

(*) Luciani. Fisiologia del digiuno. Cap. III., Firenze 1889.

(**) La Fisiologia ne insegna che nel sangue in condizioni normali esistono gli elementi della bile, ma in quantità sì tenue da non esercitare alcuna influenza sugli elementi sanguigni.

tando con piena certezza l'idea che possa esservi nel sangue un quid incaricato di disfare i globuli rossi resi invalidi dal lungo esercizio della loro funzione, si potrebbe pensare che per il chiudersi del loro ciclo vitale divenuti più fragili, non resistano agli ordinarii attriti generantisi nell'albero circolatorio e vi si dissolvano. Ma perchè un tale supposto risponda al vero, bisognerebbe anzitutto dimostrare che uno stato di fralezza coincide coll'involuzione senile (mi si passi la frase) di questi elementi. Ma con quali argomenti?

Io credo che non ve ne siano. E neanche l'esperimento col quale si è creduto di testificare dell'età di un globulo rosso, vale a dire della sua resistenza tanto minore all'azione dell'acido acetico quanto più esso è invecchiato, non si potrebbe qui serenamente addurre perchè riguardo ai tessuti, età non è sempre sinonimo di fralezza e potrebbe pur darsi che il globulo vecchio fosse chimicamente più attaccabile del giovane e presentasse nel tempo stesso una resistenza maggiore agli attriti che il sangue incontra circolando nei vasi. Ma io voglio anche concedere che questo supposto rilasciamento proceda pari passo con l'età e che le emazie si dissolvano nel plasma. La prova di ciò la rinverremo nell'esame chimico del sangue: in esso dovranno rinvenirsi i materiali chimici del disciolto globulo rosso e fra gli altri il ferro. Ma le ripetute indagini sul siero fatte col massimo rigore e con una tecnica inattaccabile sono negative: il Fe trovasi nelle emazie. Si potrebbe però pensare che il reperto negativo non sia ragione sufficiente ad escludere in modo assoluto l'ipotesi della dissoluzione, inquantochè per essere i composti del ferro dializabili possono passare per osmosi dalle pareti vasali nei succhi del tessuto circumambiente. Ma questo pure concesso, perchè, essendo costante il fenomeno della dissoluzione delle emazie nel plasma, vi si è mai, per così dire, sorpreso il Fe? Poichè dovrebbe certamente avvenir questo che mentre i sali filtrano, i globuli rossi si dissolvono. Malgrado ciò io non voglio neanche assegnare alle ricerche chimiche la grande importanza che hanno e voglio ammettere che pur di quelli si abbia la filtrazione. Allora la linfa dovrebbe

contenerne in quantità rilevante; invece ne è poverissima. E si badi che la quantità in essa contenuta potrebbe esser in parte dovuta alla dissoluzione di quelle emazie che evasate per diapedesi fisiologica e giunte nei ganglii linfatici furon quivi incorporate dai corpuscoli linfatici e poscia distrutte; ed in parte alle scorie dei tessuti contenenti ferro. Ma v'ha di più. Dato e non concesso che il Fe materiale resultante dalla dissoluzione del globulo filtri col siero, allora le così dette cisti sierose dovrebbero costantemente contenerne. Orbene, gli esami chimici son più di una volta negativi e spesso negativi pur quelli fatti sul liquido cristallino delle cisti idatidi genuine (un caso di mia osservazione) (36).

Si potrebbe ancora supporre che il Fe non si trovi nel plasma perchè nel fegato e nel rene passa a far parte della bile e dell' urina. Ma devesi qui tener conto che non si è ancor data la prova matematica della sua provenienza. Per il fegato poi alcune ricerche condurrebbero a far credere che l'azione degli elementi epatici si spieghi direttamente sui globuli rossi (37). Infine si pensi che come *continuamente* nella bile e nell' urina è presente il ferro, *di continuo* deve trovarsi nel sangue, e riman sempre un enigma il non rinvenirlo nel plasma.

Potrebbe infine elevarsi la ipotesi che il Fe generatosi per la dissoluzione delle emazie venga assorbito dall'altre che stanno in circolo: ma come si potrebbe provarla? Quali fatti la rendono verosimile? Quali analogie l'appoggiano? Non devesi passar sotto silenzio che i globuli rossi vanno dal midollo osseo nel sangue già provveduti di emoglobina.

Per tutte le svolte considerazioni a me par logico d'allontanarci dal concetto di una dissoluzione intravasale fisiologica dei globuli rossi. Non potrebbe invece avvenire la frammentazione intraplasmatica delle emazie ed esser questa la causa ordinaria della loro distruzione? O non potrebbe darsi che i frammenti trovati nelle cellule globulifere, anzichè derivare dalla distruzione intracellulare delle emazie fossero assunti come tali nel tessuto ematogeno, quivi portati dalla corrente sanguigna?

Tale supposto avrebbe il suo fondamento nel fatto che in queste sorgenti d'alimentazione nel sangue, nella milza in modo affatto speciale, si trovano in prevalenza le cellule che contengono frammenti di emazie e granuli di pigmento. Tanto è ciò vero che appunto per la rarità del reperto di emazie inalterate, sorsero contestazioni sia sul meccanismo genetico delle cellule globulifere, quanto sulla natura degli elementi da esse contenuti.

Ponendo mente alla costituzione delle emazie ed all'albero nel quale scorrono, non sarebbe irrazionale il supporre che per effetto degli attriti in quello generantisi, esse si frammentino, e che questi frammenti passino dall'albero vasale negli organi emopoietici direttamente (milza e midollo osseo) a guisa dei granuli di cinabro o dei microrganismi infettanti, oppure ad essi arrivino per diapedesi (ganglii linfatici). Ma quali fatti possono giustificare l'ipotesi della frammentazione? È necessario ricordarsi come gli studii sul corpuscolo rosso di neoformazione recente ne abbiano certificata la estensibilità e la elasticità e messo in evidenza un ispessimento periferico dello stroma; proprietà queste che rendono per lo meno difficile la frammentazione. Coll'esame continuato della circolazione in atto, sia del polmone che del mesenterio in una rana, avrà poi ognuno potuto apprezzare la resistenza delle emazie vedendone talvolta una accavallata sullo sprone risultante dalla dicotomizzazione d'un vaso, resistere all'azione impellente dell'onda sanguigna ed escirne travolta senza aver subìto avarìe di sorta. Il nostro Spallanzani (38) nel suo celebre lavoro sui fenomeni della circolazione ha così scritto: « di più, i globetti sì allungati, giunti che erano agli angoli de' vasi si incurvavano, si piegavano essi pure ad angolo. E movendosi eglino in quegli stretti con somma lentezza a quel modo che l'occhio vedeva comodissimamente l'allungarsi dei globetti ed il conformarsi ad angolo, vedeva altresì con pari comodità il restituirsi dei medesimi a linea retta, l'accorciarsi ed in un l'ingrossarsi via via che uscivano da quelle strettezze fino a tornar ciascuno alla globular forma. » Si potrà far riflettere che un tal fatto accadendo nei capillari può spiegarsi facilmente perchè quivi è minima l'energia

impulsiva dell'onda e che forse potrebbe verificarsi la frammentazione nei tronchi di calibro maggiore dove quella è grande. Però pensando che in questi l'angolo della biforcazione è dolce ed ampio e quindi assai meno facile che il globulo vi si accavalli; pensando che per esser ampio il lume vasale, meno ostacoli si affacciano alla colonna viaggiante parrebbe assai difficile, se non impossibile, il prodursi della frammentazione. È vero che considerando la velocità di movimento della colonna sanguigna e la forza impulsiva dalla quale è spinta non appare strano il dubbio che nell'urto dei globuli sulla punta degli speroni si possa averne di qualcuno la frammentazione; ma ne mancano dati sicuri per ammettere che quella, dato il modo col quale si può spiegare nel globulo, sia tale da vincerne la compattezza organica. Ad ogni modo siccome il fatto di globuli spinti contro lo sperone dei vasi si verifica, è a chiedersi se nell'urto resisteranno i vecchi. Ma nel sangue normale non furono riscontrati frammenti. Ne è possibile di rinvenirli nel sangue anche quando si asporta la milza di quegli animali nella quale essi vi si trovano in copia considerevole (cavie). Lo provano gli esperimenti miei dei quali riferirò più innanzi.

Debbo qui aggiungere che ripetuti esami di sangue di malati di anemie primitive e secondarie che per ragioni d'ufficio ho dovuto fare in un seiennio da che mi trovo nella Clinica Medica mai potei osservare frammenti di emazie. Nelle clorotiche ad es. nelle quali d'ordinario abbiamo un battito cardiaco energico, e quindi valida l'energia impulsiva dell'onda e globuli rossi malamente costrutti, il fatto dovrebbe osservarsi con frequenza, il che non accade. Difatti da nessun osservatore è stata segnalata nel sangue delle clorotiche la presenza di frammenti di emazie. Ancor più questo dovrebbe verificarsi nelle nefriti croniche nelle quali la compagine del globulo è quasi sempre compromessa per i materiali che inquinano il sangue, e l'impulso cardiaco è assai energico per l'ipertrofia di cuore che quelle determinano.

È stata però dimostrata nel sangue di taluni vertebrati la presenza di leucociti contenenti granuli simili ai frammenti dei globuli rossi (Semmer (39) Pouchet (40)). Ma pur non tenendo conto

dei dubbi sorti sulla natura di quelle granulazioni (Ehrlich (41)) potrebbesi quel reperto ritenere come dimostrativo dell'avvenuta frammentazione qualora con valide ragioni si potesse escludere che le cellule del Semmer hanno un'origine estravasale e si riuscisse a dimostrare che nel torrente circolatorio, si danno le condizioni di quiete necessarie all'effettuarsi di quei movimenti ameboidi per cui il globulo bianco può appropriarsi quei frammenti. Ma esse possono assai difficilmente avverarsi. Non ritengo il fatto impossibile, ammessa l'osservazione del Dott. Sanarelli (42), il quale nel sangue di un individuo affetto da pleurite rinvenne delle cellule globulifere.

Ad ogni modo se le emazie finissero per frammentazione intravasale e se i frammenti fossero avvolti dai globuli bianchi il reperto di cellule con frammenti nel sangue dovrebbe essere costante: il che non è affatto.

Potrebbe forse avvenire che i frammenti scompaiono per diapedesi come i globuli bianchi e rossi? Ma allora dovremmo trovarne nei tessuti perivasali, ed esserne notevole la quantità nella linfa. Ciò che non si osserva.

Ritornando un momento sulle cose ora dette e ricapitolando possiam dire che:

1° l'ipotesi della dissoluzione intraplasmatica delle emazie non è sostenuta da nessun valido argomento e che essa va quindi messa se mai in posizione di servizio ausiliario;

2° che quella della frammentazione non trova alcuna giustificazione prossima o lontana nei fenomeni della circolazione in atto.

Anche però se si riuscisse a dimostrare all'evidenza la dissoluzione o la frammentazione intraplasmatica delle emazie, esse non rappresenterebbero l'unica ed inevitabile maniera di demolizione dei globuli rossi, poichè il reperto di cellule contenenti emazie integre nei diversi organi emopoietici lo dimostra evidentemente.

Le nostre osservazioni hanno adunque confermato pienamente che gli organi emopoietici operano il consumo fisiologico degli

elementi del sangue e che per tale loro attitudine contribuiscono a mantenerne pressochè costante il numero nell'albero vasale.

Può essa venire dimostrata coll'esperimento?

Per rispondere alla fattami domanda io dovevo ricercare se producendo una pletora artificiale in quegli animali nei cui organi emopoietici, le cellule globulifere si presentano assai scarse e quasi unicamente provvedute di frammenti di globuli o di granuli, esse vi si generano in grande copia.

Ho adoprato conigli adulti perchè nella loro milza le cellule globulifere si osservano scarse e quasi sempre sotto forma di cellule pigmentifere. Ho proceduto nella maniera seguente. Ho creato per mezzo della trasfusione omogenea la pletora artificiale di cui sopra; il che è quanto dire ho accresciuto d'assai il numero dei globuli rossi che si trovano ordinariamente nel sangue. Dissanguavo un robusto coniglio e defibrinavo il sangue ottenuto, con tutte le cautele insegnate dalla tecnica della trasfusione. Aggiungevo circa la eguale quantità della soluzione normale di cloruro di sodio e così preparato lo facevo servire alla trasfusione. Ordinariamente ne inoculavo 30 grm. circa nella iugulare di conigli di media taglia, i quali uccidevo in 2ª, 3ª, 5ª, 7ª giornata dall'esperimento. Gli animali furono adoperati in numero di 12 ed in tutti l'esperimento procedè benissimo: nel luogo dell'inoculazione mai si ebbero suppurazioni od altro.

Io non starò qui a riferire a filo e per segno ogni esperimento perchè perfettamente inutile, ma riassumerò i risultati ottenuti pienamente dimostrativi.

Nei conigli uccisi dopo il 1° giorno dall'esperimento la milza si presentò un po' turgida: nel succo si rinvenne qualche cellula ripiena di globuli rossi pressochè integri.

Nei conigli uccisi dopo 2 giorni la milza apparve molto aumentata di volume e non di un colorito rosso-chiaro come d'ordinario, ma rosso-cupo. Facendo una preparazione del succo splenico nella soluzione ordinaria di cloruro di sodio al 0,75 °/₀ si trovò una quantità veramente ragguardevole di cellule globulifere, la maggior parte però provvedute di frammenti di emazie e di granuli

scuri. Talune erano cinque o sei volte più ampie delle cellule bianche e contenevano da 6-10 globuli rossi più o meno alterati. Nel midollo delle ossa non se ne osservarono affatto ed ugual risultato si ebbe nei ganglii linfatici.

Nei conigli che si uccisero tre giorni dopo la trasfusione, la milza si trovò sempre aumentata di volume e di color rosso-cupo meno spiccato di quello dei conigli uccisi un giorno dopo la trasfusione. In essa si trovarono numerose cellule globulifere in molte delle quali eranvi quasi soli granuli di pigmento. Nel succo si trovò pure pigmento libero. Le glandule linfatiche apparvero di volume e d'aspetto normali, ma l'esame del succo mise in evidenza delle cellule cariche di granuli di pigmento, e di qualche globulo rosso in quantità certamente superiore a quello che non vi si rinvengano in condizioni fisiologiche.

Nulla nel midollo delle ossa brevi e lunghe.

Nei conigli che si uccisero dopo cinque giorni dalla trasfusione la milza si presentò del volume normale e con l'ordinario colore. Nel succo non si osservarono che scarse cellule contenenti a grande prevalenza granuli di pigmento. I ganglii linfatici (mesenterio) presentavano un colorito più scuro dell'ordinario e la loro superficie di taglio offriva le medesime apparenze. Nel succo si rinvennero le cellule globulifere in copia discreta e quasi unicamente ripiene di emazie poco o punto alterate. Qua e colà qualche cellula carica di frammenti di globuli e granuli di pigmento.

Nel midollo delle ossa nulla di notevole.

Ho controllati i risultati ottenuti negli organi emopoietici dei conigli sottoposti alla trasfusione, con altri conigli tenuti nelle identiche condizioni di nutrimento e d'ambiente, ed ho certificato costantemente il fatto: che il numero delle cellule globulifere rinvenute nella milza (primi giorni dall'esperimento) e nei ganglii linfatici (dopo alcuni giorni) degli animali trasfusi, era superiore d'assai a quelle della milza e dei ganglii linfatici degli animali di controllo. Nei primi giorni esse abbondavano nella milza e dopo 5-6 giorni dall'esperimento nei ganglii linfatici.

A chi venisse il dubbio che le cellule globulifere si fossero

formate nel sangue trasfuso o durante il periodo della defibrinazione, o circolando nei vasi, dico subito che ho esaminato il sangue defibrinato parecchie volte senza averne mai rinvenute. Nè le ho mai rinvenute nel sangue degli animali sottoposti alla trasfusione.

I nostri esperimenti confermarono nel modo il più netto la conclusione desunta dalle ricerche istologiche che la milza ed i ganglii hanno il potere di distruggere i globuli rossi (*).

Da essi però non veniva confermata l'attività emolitica del midollo delle ossa. Allora pensai di compiere due altre serie di esperienze.

Il criterio direttivo della 1ª era il seguente: ricordando che la soppressione di un dato organo emopoietico porta iperattività ematogena vicaria in quelli residui, ho voluto vedere se asportando da un dato animale quell'organo nel quale la ematolisi è chiaramente sviluppata (milza) gli altri (midollo delle ossa in ispecie) entrano in iperattività vicariante.

Il criterio direttivo della 2ª era quest'altro: asportare la milza in quegli animali nei quali l'esperimento ne confermò l'attività emolitica e praticata la trasfusione di sangue omogeneo, osservare se nel midollo delle ossa appaiono cellule globulifere.

Per la prima serie di esperimenti ho adoperato delle cavie poichè numerosissime osservazioni m'avevan fatto certo che nella loro milza si compie in modo veramente ragguardevole la distruzione del sangue.

Ho estirpato quest'organo a 10 di esse. L'atto operativo venne praticato colle più scrupolose norme antisettiche e con pochissimo spargimento di sangue. Tutte le cavie si rimisero prontamente dall'operazione e furono poi uccise a diversi intervalli di tempo.

In quelle che furono sacrificate dopo 10 giorni si trovarono le cellule globulifere tanto nei ganglii linfatici (specialmente i cer-

(*) Come ognun vede essi portano anche un po' di luce sul quesito « del destino dei globuli rossi trasfusi. » Pubblicherò tra breve degli studi in proposito.

vicali) quanto nel midollo delle ossa. In quest'ultimo poi in modo davvero ragguardevole. Esse presentano a grande prevalenza la forma sferica perfetta e contengono d'ordinario numerosi globuli rossi addossati gli uni agli altri. Di rado si veggono cellule contenenti due o tre globuli rossi con frammenti, scarsissime poi le cellule contenenti pigmento. Il nucleo fu visto assai raramente.

Questo reperto non si è osservato nelle cavie uccise dopo 4-6-8 giorni dall'esperimento. Si verificò quasi costantemente che le cellule in discorso si formano tanto nel midollo delle ossa brevi che in quello delle ossa lunghe.

Si rinvennero in maggior copia nel midollo dello sterno e del femore, meno in quello dell'omero, della tibia e delle vertebre. In tutte queste parti esse presentarono le stesse caratteristiche.

Abbiamo fatto contemporaneamente l'esame del sangue del cuore, e del fegato e non vi abbiamo visto cellule globulifere: nel fegato poi nè frammenti di globuli rossi, nè granuli di pigmento ematico (*).

I risultati della 2ª serie di esperimenti non ci permettono una conclusione ineccepibile. Abbiamo smilzato dieci conigli e dopo circa una diecina di giorni abbiamo praticata la trasfusione del sangue. Abbiamo introdotto nella iugulare non più di venti grammi di sangue defibrinato (poichè pare che negli animali smilzati la quantità del sangue da trasfondersi debba esser minore di quella che si può iniettare quando essi hanno la milza) e circa una cinquantina nella cavità peritoneale. Gli animali non risentivano alcun effetto dall'atto operativo e si rimettevano prontamente. Essi furono uccisi a diverse epoche, dal 2° al 9° giorno da quello della trasfusione. I risultati che si ottennero non furono univoci. Solo in quattro dei dieci che furono sottoposti alla trasfusione trovammo presenti nel midollo osseo le cellule globulifere in numero superiore al normale (**); negli altri (la maggior parte cioè

(*) Nelle cavie di confronto, come anche in quelle che si uccisero per studiarne la milza, mai furono rinvenute le cellule tante volte nominate.

(**) I miei risultati troverebbero corrispondenza con quelli di Quincke il quale vide che con le iniezioni intraperitoneali di sangue defibrinato si deposita dopo un certo tempo dalla trasfusione una grande quantità di pigmenti contenenti ferro negli organi emopoietici.

di quelli nei quali s'era fatta la trasfusione per la vena iugulare) non se ne trovarono in quantità superiore alla fisiologica. Quattro conigli che furono smilzati su per giù nello stesso tempo nel quale furon smilzati gli altri dieci sottoposti alla trasfusione, vennero tenuti per controllo ed uccisi a diversi intervalli di tempo per vedere se mai in essi l'asportazione della milza fosse stata seguita da *un aumento* delle cellule globulifere che si trovano ordinariamente nel midollo delle ossa. Potemmo constatare che quello non erasi verificato.

Notammo però che coll'asportazione della milza i ganglii linfatici apparivano di aspetto più cupo e contenevano maggior numero di cellule globulifere.

Il risultato che si ricava dagli esperimenti sopracitati parmi di grande importanza poichè, mentre conferma l'attività emolitica degli organi emopoietici, almeno in certi mammiferi, prova che il vincolo di solidarietà funzionale che si verifica in essi per la ematopoiesi, ha pur luogo per la sua distruzione. In altri termini abbiamo con la maggiore probabilità un'iperattività vicaria anche nella loro funzione emolitica (*).

I nostri esperimenti riconfermano nel modo il più convincente, che negli organi emopoietici si compie per mezzo delle cellule globulifere la distruzione degli elementi del sangue, e che ad essi è quindi affidato (certo in gran parte) il potere di mantenere l'equilibrio fra la produzione e la perdita delle emazie. È ora tempo di riassumerci intorno a questo fatto, e di valutarne l'importanza. La dimostrazione che le cellule globulifere cadono in disfacimento porta naturalmente a questi due corollari:

1° che negli organi emopoietici si distruggono globuli rossi;
2° che vi si distruggono globuli bianchi.

A nessuno sfuggirà il fatto importantissimo che genesi e distruzione del sangue si compiono negli stessi organi.

(*) Coloro che sostengono che la milza è un organo di nessuna importanza nell'economia animale perchè gli animali ai quali si asporta continuano a vivere di vita florida, non dovrebbero dimenticarsi il forte vincolo di solidarieta funzionale che lega gli organi emopoietici.

Come è ben noto gli elementi morfologici del sangue nascono dal fegato, dalla milza, dal midollo delle ossa e dai ganglii linfatici a seconda della età dell'organismo, ed alimentano il torrente circolatorio affluendo per vie e con meccanismi sui quali regna ancora profonda l'oscurità. Ad essi è assegnato un ciclo determinato di esistenza organica: dopo di aver vissuta una vita più o meno lunga adempiendo alla più indispensabile delle funzioni, alla respiratoria, essi si disfanno come ogni altro tessuto vivente.

I globuli rossi sottoposti all'alterna influenza dell'ossigeno fissato nei polmoni e dell'acido carbonico raccolto dalla trama dei tessuti, volgono in organi determinati più o meno rapidamente a rovina. È nella milza, nei ganglii linfatici, nel midollo delle ossa che gli elementi del sangue forniscono il contributo maggiore alla formazione di quelle cellule che rappresentano l'indiscutibile segno della loro distruzione.

Entro alla cellula bianca involucrante i globuli rossi impicciolisco no, acquistano un color giallo dorato dapprima, eppoi rosso bruno, e sempre più impicciolendo e diventando scuri si mutano in granuli di pigmento. Questi vengono resi liberi col disfacimento di quella. Gli elementi del sangue in seno agli stessi organi nei quali presero nascimento ripetono « quasi la scala discendente ed inversa del processo ematogene. »

Anche i globuli bianchi muojono negli organi emopoietici. Siano essi quelli che nascono nella milza o che vi vengono portati con la corrente sanguigna, per il compito nostro non importa il sapere. A noi basta d'aver dimostrato che essi muojono additando con fondamento uno dei fattori per il quale il numero di essi si mantiene nel sangue pressochè costante. Per taluni Autori (Malinin) la distruzione dei globuli rossi si compierebbe anche per parte del nucleo delle cellule spleniche. Io non credo che ciò sia vero poichè nella maggior parte delle cellule globulifere si può sempre metterlo in evidenza. E allora? Il Denys ritiene che anche le cellule dell'endotelio vasale possano avvolgere o distruggere globuli rossi, ed io concordo pienamente con lui, che il fatto si verifichi ma il più spesso in condizioni anormali. Nella milza dopo la

trasfusione talune cellule globulifere lascian riconoscere facilmente dalla forma che la cellula involucrante è endoteliale.

Che accade del materiale risultante dal loro disfacimento?

Le nostre conoscenze a tale riguardo sono oltremodo oscure ed incomplete. Per maggior chiarezza consideriamo separatamente ogni organo emopoietico.

Nella milza la globulina si scinde in diversi composti. L'albumina, che da essa promana, entra nella vena splenica: le ricerche del Funke provano che il sangue della vena è più ricco d'albumina che quello dell'arteria. Altri prodotti azotati, quali gli urati, l'acido urico, la leucina, la xantina ecc. che si rinvengono nel succo splenico passan pure assieme a principii estrattivi nella vena splenica: nell'arteria essi non si rinvengono affatto. Alle granulazioni pigmentarie ed al ferro disciolto che si trovano nel succo splenico, non sappiamo con sicurezza quale ufficio sia serbato. Forse l'ultimo verrà incorporato dai corpuscoli rossi di neoformazione che secondo il Bizzozero ed il Salvioli (43) in quantità tenuissima si fabbricano nella milza ordinariamente, ed in quantità sensibile nelle anemie gravi, quando l'organo ritorna allo stato emopoietico. Parte dell'emoglobina del disciolto corpuscolo rosso passerà forse al fegato come materiale di fabbrica dei pigmenti biliari.

Noi non sappiamo poi menomamente quel che avviene dei prodotti di disfacimento del sangue nei ganglii linfatici: è probabile che essi transitino con la linfa. Nulla ne è noto di ciò che avvenga nel midollo delle ossa: forse il pigmento liberatosi dalle emazie distrutte sarà incorporato dalle nuove.

La ematolisi si verifica soltanto nei nostri animali da esperimento, o può dirsi generale? È uguale per intensità nei diversi organi emopoietici? Io ho esaminato i seguenti vertebrati: cavie, conigli, topi, cani, gatti, bue, agnelli, scimmie. Nella milza delle cavie ed in quella dei topi (bianchi e scuri) le cellule globulifere si trovano davvero in copia rilevante assieme ad una grande quantità di granuli di pigmento or giallo ed ora scuro. Esse giacciono attorno ai corpuscoli Malpighiani, e presentano tutte le gradazioni dal globulo rosso integro ai granuli di pigmenti. È inu-

tile che io aggiunga come in tutti questi casi la milza ed i ganglii linfatici furono riscontrati in condizioni fisiologiche perfette.

Nei cani e nei conigli esse non si trovano che assai scarse e prevalentemente sotto la forma di cellule contenenti granuli di pigmento. Per vederle è necessario di lacerare un po' il tessuto splenico della corteccia.

Nel midollo delle ossa le ho trovate meno abbondanti, ma presenti in quasi tutti i vertebrati (nei conigli specialmente) sopra citati all'infuori che nelle cavie. Anche ne ganglii linfatici esse vi si trovano e qui prevalentemente si presentano sotto forma di cellule globulifere. Ciò è in rapporto col loro processo di formazione.

Nella milza dell'uomo morto per malattie diverse e tali da non indurvi alcuna alterazione anatomica, io le ho trovate ma in quantità scarsa: meno in quelle di morti per affezioni cardiache. Dall'Eichhorst (44) e dal Birch-Hirschfeld (45) e da molti altri osservatori esse furono rinvenute in quantità ragguardevole nella milza di individui morti per malattie infettive

In taluni vertebrati esse predominano nella milza (cavie, topi) in altri nel midollo delle ossa (scimmia, uomo). Nei ganglii linfatici esse sono ordinariamente scarse.

IV.

La ematolisi nelle anemie primitive. Casi clinici.

Il resultato di studj a lungo durati, ha confermato appieno la verità della ipotesi che io feci or sono cinque anni poco tempo dopo che mi era accinto a queste ricerche. Però già da allora, forte di quegli argomenti aprioristici che mi portavano alla stessa conclusione alla quale mi condussero poi le ricerche istologiche e sperimentali, io ebbi sempre la massima cura di studiare i casi di oligoemia che venivano accolti nella Clinica Medica Fiorentina, confortato dai consigli e dall'esperienza del mio illustre Maestro Prof. Federici. Io non presi in esame quelle oligoemie la cui causa risiede nella diminuzione della massa del sangue o per perdite emorragiche, o per diminuzione dei materiali necessarii alla rigenerazione del sangue, o per l' imperfetto intervento di quelle condizioni che perfezionano i processi di ricambio materiale, quali l'aria, la luce, ecc. Io unicamente rivolsi la mia attenzione alle oligoemie primitive, per le quali divido il convincimento di coloro che le riguardano come prodotte da lesioni degli organi emopoietici. Il criterio direttivo delle mie indagini era quello di indagare se ed in qual misura il fattore « *distruzione dei globuli rossi del sangue* » entra nella patogenesi delle anemie primitive.

E mi son chiesto prima: esistono casi clinici i quali affermino la esistenza di un'anemia nella quale si debba ritenere come unica ed essenziale determinante una eccessiva distruzione di globuli rossi ?

Il Prof. Federici (loc. cit.) ha descritto una forma acuta di oligoemia splenica sulla base di un caso clinico nel quale « potevasi con tutta ragionevolezza congetturare l'essersi morbosamente esage-

rata la distruzione dei globuli rossi e venirne da ciò le qualità dell'orina diverse da quelle proprie dell'anemia e somiglianti alle febbrili.» «Il fondamento del concetto clinico — scrive il mio Maestro — che mi fermai in mente d'un morbo di tal natura, era riposto nella cognizione fisiologica della funzione della milza di guastare i globuli rossi e nella esclusione delle altre cause possibili e dimostrate dall'esperienza fattrici dell'oligoemia.» Ecco in breve la storia del caso. (*)

G. d'A., d' anni 37, stava allattando un suo figlio da 11 mesi quando riebbe le mestruazioni abbondanti e continuate per tre dì. Queste le scemarono il latte e fu costretta a spopparlo. Stette poi 2 mesi senza rivederle e ritenne di esser gravida. Però d'un tratto fu colta da dolori fieri all'ipogastrio con diffusione all'ombellico ed ai fianchi: dolori che s'accompagnarono a vomito. In breve tempo decadde nella nutrizione così che di vermiglia che era dapprima divenne molto pallida. All'esame obbiettivo oltre alle note di un'anemia grave si trovò un ventre molle e voluminoso e dolente sopra al pube. *Milza notevolmente tumefatta.* Dai genitali esterni colava uno spurgo giallastro piuttosto abbondante. La febbre offriva un massimo di 38,8. Nell'urina notevole quantità di urofeina e di urati. Nel sangue una leggiera leucocitosi. Dopo 10 giorni da che erano insorti i dolori si verificò l'espulsione per le vie genitali di una membrana, senza sofferenze e senza emorragia. Resisi più gravi i sintomi dell'oligoemia fu praticata la trasfusione del sangue e la malata guarì. La milza ritornò al volume normale. Trattavasi di una oligoemia primitiva: per le ragioni dimostrative invio il lettore alla memoria del mio illustre Maestro.

Un caso clinico osservato dal compianto Professore Burresi (46) che io qui riassumo, indica che forse può esistere un'anemia progressiva dovuta unicamente a distruzione morbosa di globuli rossi del sangue che primitivamente si compie negli organi emopoietici.

C. S., di anni 42, è preso da forte epistassi senza causa apprezzabile. Queste epistassi si ripetono 3 o 4 volte nello spazio di un anno ed in uno a scarsa alimentazione ed a prolungate fatiche lo spossano grandemente. Due epistassi

(*) Nei casi clinici che descriverò intendo di lasciare tutta quella parte dell'esame obbiettivo e del reperto necroscopico che è superflua.

piuttosto notevoli avute sul principiare del 2° anno lo costringono a ricoverare alla Clinica Medica di Firenze.

L'esame obbiettivo mise in evidenza i segni di una profonda anemia. I globuli rossi erano in numero di 868000 per mmc., ed i bianchi di 3,596. Ma non fu rinvenuto alcuna lesione organica capace di render conto delle condizioni dell'infermo. Fu fatta diagnosi di anemia perniciosa e fatta a scopo curativo la trasfusione di sangue nella cavità peritoneale. L'infermo morì.

Alla necroscopia furono trovate cellule globulifere in quantità notevole nella milza, nei gangli linfatici e nel midollo delle ossa. L'ematopoiesi era mancante affatto oppure debolissima. Nessun'altra lesione.

Di casi simili la letteratura ne registra più d'uno. Io ricordo anzitutto quelli del Fede (47) e del Cohnheim (loc. cit.), e principalmente quelli di Riess (48) nei quali fu trovata costantemente una lesione del midollo delle ossa. Egli vi rinvenne un numero grandissimo di cellule globulifere, che riguardò quali elementi causali della grave anemia. La tesi propugnata dal Riess e che cioè la causa dell'anemia perniciosa progressiva risieda in una eccessiva emolisi, confortata dalle ricerche dell'Osler e Gardener (49), del Warfwing (50), del Kiernier ed Henschen (51), e di molti altri (52), è stata difesa in tempi affatto recenti con grande copia di argomenti dall'Hunter (loc. cit.). Questo autore però non ammette la identica sede, ma in una serie di pubblicazioni ha sostenuto che « nell'anemia perniciosa si tratta di una copiosa disintegrazione dei corpuscoli rossi che si verifica principalmente nella circolazione portale e più specialmente in quella parte di essa che è contenuta fra la milza e il fegato. La distruzione è operata da certi agenti venefici probabilmente di natura cadaverica assorbiti dal tratto intestinale. » Egli ammette che i delineamenti clinici siano spesso associati con delle lesioni gastro-intestinali quali i cancri di stomaco, atrofia delle glandole peptiche, parassiti intestinali ecc., ma ritiene che l'associazione sia accidentale per due ragioni:

1°. perchè simili cambiamenti anatomici, spesso anche più accentuati, possono costantemente incontrarsi in casi che non presentano nessuna apparenza di anemia perniciosa;

2°. perchè s'incontrano frequentemente casi d'anemia perniciosa dove non si constatano cambiamenti anatomici così grandi.

Io non intendo qui di fare la critica alle ricerche dell'Hunter e di discutere se è realmente per effetto di una ptomaina assorbita nel tubo gastro-enterico leso che si determina una esagerata emolisi. A me interessa soltanto di far rilevare che le ricerche dimostrano in maniera ineccepibile che noi ci troviamo realmente di fronte ad una esagerata distruzione di globuli rossi e che in questo fatto sta precisamente la ragione patogenetica della malattia.

Prima ancora delle ricerche dell'Hunter, il Federici ed il Quincke ammisero il fegato come sede di disintegrazione principale dei globuli rossi nell'anemia perniciosa: il primo sul fondamento di casi clinici osservati; il secondo sulla base di reperti anatomo-patologici e principalmente su quello di granuli di Fe nelle maglie del tessuto epatico. Ma io su questo semplice asserto non posso del tutto convenire nella conclusione che quest'ultimo intende di derivarne. La sua ipotesi riposa sopra quest'altra e cioè, che nel fegato si distruggano dei globuli rossi perchè possa liberarsi quell'emoglobina da cui provengono i pigmenti biliari. Ora le ricerche istologiche non dimostrarono mai, all'infuori che a due osservatori (Quinke e Colucci), che nel fegato vi siano globuli in via di disfacimento (*). Rimane oggi ancor molto di vero in quello che scrisse il Cohnheim e che cioè « manchiamo di ogni conoscenza circa i particolari di tale distruzione, in quali confini fisiologicamente accada e se sulla medesima influiscano processi patologici. »

E d'altro canto pensando che questa avviene in un organo vicinissimo la cui vena sbocca nella porta, si ha ragione ulteriore per dubitare che si tratti di una lesione primitiva del fegato. Molto più poi che in parecchi casi non fu trovata che una leggiera degenerazione grassa. E se pur tuttavia si volesse infe-

(*) Il Landois nella recentissima edizione del suo Manuale scrive che « *verosimilmente* nel fegato sono disciolti i globuli rossi la cui emoglobina si muta in bilirubina. »

rirne da quel reperto la causa della malattia, dirò che in parecchi casi di anemia perniciosa si trovarono pigmentazioni diffuse all'infuori del fegato: ed inoltre in altri si trovò pigmento in gran quantità nel fegato senza che mai avessero esistito sintomi di anemia perniciosa.

È probabile invece che essa dipenda da una eccessiva ematolisi che si compie in genere negli organi emopoietici e nel midollo delle ossa in specie. I casi di A. P. P. nei quali fu trovato leso il midollo delle ossa sono numerossimi (Lodi (53), Fede, Cohnheim, Pepper (54), Kierner ed Henschen, Forrsbad, Warfwinge, Osler, Litten, (55) Gardner, Riess, Devis, (56) ecc.

Debbo però subito avvertire che io con questo non intendo di ritenere che l'anemia perniciosa progressiva dipenda sempre ed esclusivamente da un' eccessiva ematolisi. Io ammetto col Quincke (57) e coll'Eichhorst (58) che « vi hanno diverse forme di anemia perniciosa differenti per etiologia e per essenza. » Molti dei casi di anemia perniciosa progressiva descritti non sono altro che anemie secondarie: fra queste l'A. P. P. da anchilostomiasi (Biermer), da Botriocephalus latus (Reyher, Rüneberg-Schapiro), da Distoma hematobium e Filaria (anemie queste secondo me giustamente battezzate da Schulte-Steinberg (59) per *parassitarie*).

Esistono pure delle anemie perniciose dovute a tutt'altra cagione che a parassiti. Io anzitutto ricordo come il Little (60) riguardasse la A. P. Progressiva come una malattia del sistema nerveo-vasomotore.

Il Prof. Banti (61) in un pregevole studio sull'argomento e sulla base di casi clinici accuratamente studiati, giunse a concludere per la esistenza di un'*anemia progressiva* ganglionare dovuta a lesioni permanenti dei ganglii del simpatico, le quali diverrebbero causa di disturbi generali alterando la funzione degli organi chilo ed emopoietici e dando in tal guisa origine ad un'anemia insanabile perchè non riparabili le lesioni nervose.

Vi fu pure chi ammise un'anemia perniciosa progressiva da atrofia delle glandole peptiche (Nòlen (62), o da microbi esistenti nel sangue (Klebs (63) e Frankenhäuser (64), o da ipoplasia del

sangue consociata spesso ad ipoplasia dei vasi (Rokitansky (65), o da alterazioni del sangue combinate a rapida degenerazione delle carni del cuore (Destrée (66)), o da insufficienza motoria dello stomaco (Frederick (loc. cit.)).

Come ognun vede sotto il nome generico di A. P. P. si nascondono le affezioni più diverse ed è necessario di fare pur qui quello che s'è fatto per la febbre: riguardarla cioè come un sintoma culminante della malattia. Sarebbe quindi bene che all'appellativo generico di A. P. P. si aggiungesse quello della causa determinante. Così si dovrebbe parlare di un'anemia perniciosa da anchilostomiasi, da botriocefali ecc. e quindi anche di un'anemia progressiva perniciosa da emolisi esagerata.

Alla domanda quindi se esiste un'anemia primitiva dovuta unicamente ad un'eccessiva distruzione dei globuli del sangue, non possiamo rispondere recisamente in modo affermativo: le probabilità sono però grandissime. Evidente quindi la necessità d'indagare nelle forme ora citate che per l'avvenire cadranno sotto il coltello come si comporta la genesi e la ematolisi negli organi emopoietici.

Ma se non esiste ancora un fatto clinico con reperto necroscopico, che provi luminosamente la esistenza di un'anemia primitiva unicamente dovuta ad ematolisi esagerata che si compia negli organi emopoietici, ve ne sono altri di anemie primitive i quali attestino che la ematolisi ha una parte veramente cospicua? Ed in caso affermativo qual grado spetta ad essa nel produrre l'alterazione del sangue?

Passiamole in rassegna cominciando dalla leucemia. Nei gradi avanzati di quest'anemia non solo si osserva un grandissimo aumento di globuli bianchi, ma una diminuzione assoluta di globuli rossi. Per qual causa interviene quest'ultima? Non potendo ritenersi dovuta nè ad insufficiente emopoiesi come si accennò in principio di questo scritto, nè alle emorragie che frequentemente si osservano in questa forma clinica, io credo che non vi sia nulla di più razionale che desumere logicamente una distruzione di emazie maggiore dell'ordinario, operata dalle cellule globulifere

che in grande copia furon rinvenute nella milza, nei ganglii linfatici e nel midollo osseo a seconda delle varietà della leucemia (Cohnheim, Cabot (67) ecc.). A maggior conforto di quanto sopra, io riferisco i seguenti casi di leucemia splenica.

Caso I. — Manetti Torello, di anni 32. Soffrì all'età di 12 anni di febbri malariche le quali portarono un tumore di milza piuttosto considerevole che dileguò con rimedii proposti da un empirico. All'età di 27 anni per una caduta in Arno, d'inverno, stette male per alcuni giorni, ma poi prontamente si ristabilì. All'età di 28 anni soffrì di reumatismo poliarticolare febbrile e d'allora notò che il ventre andava tumefacendosi per versamento di liquido, come ebbe a giudicare un Medico. Con alternative di malessere e di relativo benessere giunse fino all'età di 32 anni; età nella quale fu notata la esistenza di un tumore nel ventre per il quale dovette ricorrere all'ospedale e di qui passato nella Clinica Medica. Nulla di notevole nel gentilizio.

Esame obbiettivo. — Il ventre è notevolmente aumentato di volume, di forma irregolarmente ovoidale: altera specialmente la figura di questa regione una prominenza all'angolo superiore interno del quadrante inferiore sinistro la quale sovrasta al piano del torace. Il palpamento grossolano constata una resistenza validissima su tutta la metà sinistra del ventre eccetto alla regione inguinale. La pressione non suscita dolore. I margini di questa resistenza ben delimitati hanno un decorso obliquo dalla parasternale sinistra fino alla cicatrice ombellicale: quindi si conformano a semicerchio dalla cicatrice alla S. I. A. S. oltre alla quale non è più dato determinarli. Sono ottusi e di una grossezza che oltrepassa i 7-8 ctm. Nessuna incisura è manifesta lungo i margini indicati. La durezza di questo tumore è notevolissima e la superficie liscia. Non vi si veggono escursioni nè si riesce a determinarle col palpamento o con la percussione. Completando con la percussione l'area di questa resistenza si ha una superficie a forma ovale, più ristretta al suo estremo posteriore che va ad appuntarsi all'ascellare posteriore misurando nel diametro longitudinale 31 ctm. e nel verticale 21.

Esame del sangue. — Venne fatto più volte. L' ultima ha dato i seguenti resultati:

Globuli rossi. 837,000
Globuli bianchi 46,744

Nel sangue si trovavano globuli rossi nucleati.

Necroscopia. — Cavità pleuritiche completamente obliterate da antiche adesioni fibrose. Aderenze pure nel pericardio. Nulla nei polmoni, nel cuore e nel cervello.

L'addome presenta piccolissima quantità di siero limpido.

La milza pesa Kilog. 2,693. È di forma irregolarmente ovale. Ha la superficie liscia, i margini regolari e presenta un forte inspessimento fibroso della capsula. Misura in lunghezza 26 ctm., in larghezza 17 ctm. in spessore 8 $^1/_2$ ctm. Il parenchima è di colorito rosso-mattone. Su questo fondo spiccano numerosi puntolini di colorito più pallido e che sembrano rappresentare i corpuscoli del Malpighi.

Nel succo splenico: numerose cellule globulifere e pigmentifere.

Caso II. — Margiacchi Giovanni, d'anni 54. Venne accolto in Clinica medica il 28 Novembre 1888. Nove mesi prima in seguito ad un grave spavento, la sua salute già alquanto malandata subì un notevole peggioramento. Perdè l'appetito, vide venir meno le forze e s'accorse che il ventre, contro sua meraviglia, andava considerevolmente aumentando di volume. Ricorse ad un Medico che prescrisse medicine le quali sembrarono apportare qualche sollievo sul principio; ma poi l'appetito scomparve nuovamente, le forze decrebbero, e il ventre maggiormente ingrossò! Insorsero epistassi e dolore compressivo all'ipocondrio sinistro dove il medico notò una notevole intumescenza.

Nulla di notevole nel gentilizio.

Esame obbiettivo. — Ventre assai rilevato nella regione dell'epigastrio e dell'ipocondrio sinistro dove la pelle è di un colorito grigiastro e sfaldata per pregressa applicazione di tintura di iodio.

Col palpamento grossolano si apprezza una resistenza che minutamente esaminata si mostra dura ma non assai, con margine piuttosto rotondeggiante e presentante una marcata incisura. Essa non scorre che moderatamente sotto gli atti del respiro, e non è che leggermente dolente anche ad una forte pressione. Misura nel diametro longitudinale ctm. 24: nel trasverso 12. Agli inguini ganglii tumefatti...

Esame del sangue. — Ematimetro di v. Fleischel: 43 % di emoglobina.

Ematimetro di Hayem.

Globuli rossi . . 2069000.

Globuli bianchi . 334000.

.....

Necroscopia. — La milza è notevolmente tumefatta: essa arriva col suo margine interno ctm. 2 $^1/_2$ a destra della linea mediana del corpo. Pesa grm. 1720:

ha un diametro antero-posteriore di 25 ctm. e verticale di 13 ctm., lo spessore di 8 ctm. La capsula in alcuni punti è inspessita ed opaca: il parenchima è piuttosto pallido e consistente.

All'esame microscopico: numerose cellule cariche di pigmento o di globuli rossi.

Nelle varie forme di pseudoleucemia il fattore « aumento morboso della distruzione di globuli rossi » entra a produrre la rilevante diminuzione di globuli rossi?

Io riporto due casi, dei quali feci lo studio più attento possibile, quale era richiesto dall'importanza dell'argomento e dalla rarità loro. Naturalmente ho anche cercato in qual misura si compiesse la ematopoiesi per poter dedurre delle conclusioni legittime.

Olmi Anselmo, di anni 17, celibe, calzolaio. Raccontò che nell'Agosto dell'anno 1886 ebbe i primi segni della malattia che lo condusse a morte. Si accorse allora della presenza di glandule linfatiche tumefatte in prossimità della regione parotidea, le quali non gli recavano dolore nè spontaneamente nè con la pressione. Cominciò da quel tempo a soffrire di cefalea e di dolore alle ossa, specie in corrispondenza allo sterno: ebbe qualche leggiera vertigine. Con intervalli della durata di una quindicina di giorni, veniva preso da febbre a suo dire altissima, e che lo costringeva al letto per un tempo variabile dai quattro agli otto giorni: la febbre lo lasciava profondamente prostrato. Non ebbe mai tosse, nè brividi vespertini, nè sudori notturni; le evacuazioni eran sempre di materie figurate ma non si effettuavano quotidianamente: il ventre mostravasi talvolta dolente. Il malato aveva l'abitudine di bere acqua freschissima a corpo sudante.

Malgrado le accennate condizioni di salute l'Olmi continuò ad esercitare il suo mestiere di calzolaio fino a circa un mese prima d'essere accolto in Clinica (Marzo 1887). Allora la faccia era alquanto gonfiata, le glandole si erano molto ingrossate: lo scadimento delle forze erasi notevolmente accresciuto.

Prima della presente l'Olmi aveva avuto un'altra malattia a 7 anni; trattavasi di un'affezione di petto che lo costrinse al letto per tre mesi, ed i di cui sintomi non seppe ben ricordare.

Padre vivente e sano: la madre morì otto giorni dopo d'averlo dato alla luce. Tre suoi fratelli, figli della seconda moglie del padre, godono buona salute.

Non è stato possibile ricavar dal malato più e meglio di quanto si è esposto, sia per le gravi condizioni in cui versava al momento d'ingresso in Clinica, quanto per esser quasi affatto sordo.

Il giorno successivo a quello dell'ammissione in Clinica veniva dettato il seguente:

Esame obbiettivo. — La faccia è pallidissima, tumida, anzi nelle orbite alquanto edematosa. Le mucose molto sbiancate, si tingono in roseo non appena vi si esercita la più lieve pressione.

Il collo è molto breve e slargato: nella regione parotidea si trovano due rilevatezze grosse: la sinistra quanto un uovo di gallinaceo, e la destra circa la metà. Queste rilevatezze sono formate da tumori glandolari ricoperti dalla pelle calda e pastosa che ne rende indeterminati i contorni: sono indolenti, poco mobili e scemano di volume mettendo in contrazione i muscoli del collo: il sinistro va dalla punta dell'apofisi mastoidea fino ai lati della cartilagine laringea, il destro ha caratteri eguali e medesima sede, solo ne differisce per la proporzione, essendo, come è detto, circa la metà del sinistro. Le glandole concatenate del collo sono dure, a sinistra poco mobili, grosse quanto un cece, anch'esse aderenti alla pelle. Al di dietro dell'orecchio nella parte più elevata dei predetti tumori l'infiltrazione sierosa della pelle rende l'impronta del dito durevole. A destra si avvertono delle glandole linfatiche ai lati della laringe e negli spazii sopraclavicolari.

Le fosse sopra e sotto-clavicolari sono pianeggianti: la pelle che riveste il torace è tremula ed in corrispondenza dello sterno così edematosa che il dito vi lascia uno stampo profondo. La clavicola sinistra sporge un po' più distintamente della destra: la forma del torace inclina alla quadrata: esso è pianeggiante in superficie ed ha le papille mammarie a diverso livello essendo di 1 ctm. circa più bassa la destra.

La respirazione si compie 24 volte al minuto: l'atto inspiratorio è regolare; — l'espirazione è accompagnata da un rumore come fa chi ponza. Di quando in quando fa da sei a sette respirazioni regolari e sono notevoli per un leggiero sforzo che accompagna tanto l'inspirazione che la espirazione. La voce è chioccia: l'udito breve: a destra ode lo scatto delicato di un orologio a 10 ctm. di distanza, a sinistra da 3 a 4 centimetri. Nei movimenti dell'inspirazione si effettua un leggiero infossamento dell'epigastrio ed il torace sinistro si espande di più in particolare presso la regione mammaria. Si notano sulla parte anteriore del petto e di preferenza nella regione sottoclavicolare e mammaria le traccie delle vene sottocutanee, le quali s'intrecciano a rete: però non vi si nota nessun cordone venoso distinto e sporgente.

L'impulso del cuore è appena avvertibile applicando il palmo della mano, al disotto della papilla mammaria come un urto più profondo nell'inspirazione e che diviene superficiale e moderatissimo nell'espirazione. La risonanza che sulle parti laterali del torace è discretamente intensa e profonda, e soltanto differisce nell'altezza essendo più profonda a sinistra, è invece su tutto lo sterno così ottusa da superare l'ottusità dell'area nuda del cuore. L'area di questo viscere è più estesa solo in corrispondenza del fascio vascolare che misura ctm. 8 $^1/_2$: il limite destro misura ctm. 5: il sinistro 5 $^1/_2$: il lato sinistro ctm. 9. La forma, come è detto, è di poco alterata. Nella fossa sopraclavicolare destra forte ed aspro il rumore vescicolare nell'inspirazione, sensibile l'espirazione: a sinistra è meno espresso. Nella fossa sottoclavicolare a destra il rumore è sempre aspro e nelle respirazioni profonde accompagnato da rantoli scarsi, umidi, a bolle mezzane, e da un suono come di vescica secca che si dispieghi. A sinistra più debole il mormorio vescicolare, ma i fatti che l'accompagnano — rantoli umidi più copiosi alla base che in alto — vi si odono pure salvo una differenza di grado. Non vi si sente però il rumore secco sopradescritto. I tuoni del cuore sono deboli e chiari.

Il ventre è tumido; rappresenta un ovoide col massimo elevamento di livello nel mezzo della linea xifo-ombellicale dove sovrasta al piano del torace per circa 2 ctm. $^1/_2$. La pelle che lo ricopre è lucente e squammosa; però le infiltrazioni sierose non vi si scoprono distinte se non nella parte più elevata e posteriore dei fianchi. La massima parte della superficie rende una risonanza timpanica profonda, che si cambia in ottusa nella regione soprapubica e sui fianchi. L'ottusità è mobile a seconda della posizione che tiene il malato.

L'area della milza è notevolmente aumentata di volume: quella del fegato a quanto pare fisiologica.

Nella regione dorsale riscontriamo la stessa differenza nelle escursioni respiratorie notate nella parte anteriore: alla base del torace contrariamente a quanto si trovò all'innanzi si hanno più sviluppate a destra. La pelle che riveste le regioni lombari fino a livello della cresta iliaca è infiltrata da siero e prevalentemente a destra: così una rilevatezza prodotta pure da edema si trova tra la 6ª e l'ultima vertebra dorsale. La cute corrispondente alle fosse sopra e sotto-spinosa è appena più tremula del solito. Sul lato destro al disotto della spina della scapola si trova ottusità: al lato sinistro la stessa si incontra un due centimetri più in basso. In questa zona ottusa manca completamente il rumore respiratorio: più in alto è accompagnato dai soliti rantoli umidi e di quando in quando da quel rumore aspro e secco sopradescritto che si sviluppa specialmente in fine dell'espirazione. Gli arti superiori pre-

sentano solo leggiera tumefazione in corrispondenza delle mani, ma non edema distinto, gli arti inferiori fino alla piegatura inguinale sono asciutti.

Esame del sangue. — Fatto dal Prof. Vanni, già aiuto alla clinica. — Al Cromocitometro di Bizzozero è impossibile la valutazione dell'emoglobina perchè anche coll'apparecchio completamente svitato non si riesce ad avere alcun oscuramento della fiamma.

All'ematimetro di Hayem sono:

Globuli rossi. . . . . » 1,581,000
» bianchi. . . . . » 3,084

All'esame del sangue ad un forte ingrandimento si constata una notevole scarsezza di globuli rossi che in nessun punto si conformano a rotoli di monete; essi hanno volume disuguale e fra questi molti sono più grandi del solito: abbondanti sono pure i microciti che si raccolgono in piccoli ammassi. I globuli bianchi sono pur essi per la maggior parte più voluminosi del consueto e di forma poco regolare. Non si notano zolle di pigmento ematico.

Le urine, in due esami stati praticati, mostrarono aumentati i pigmenti ordinari e l'urea.

Le respirazioni hanno oscillato fra le 30 e le 40 al minuto: i polsi piccoli compressibilissimi battevano con grande frequenza (130°).

La temperatura raggiunse 39,1 nel primo giorno d'entrata in Clinica, eppoi si mantenne sempre febbrile oscillando dai 38 ai 39°.

L'Olmi alla mattina del 24 Marzo alle ore 4 e mezzo morì in compendio.

Necroscopia eseguita 36 ore dopo la morte.

Cadavere di giusta statura e di regolare conformazione: colorito della pelle pallido; edemi moderati agli arti inferiori, alle mani, alle braccia, al collo ed alla faccia. Collo voluminoso specialmente in corrispondenza delle regioni laterali parotidee; ventre prominente: rigidità cadaverica conservata. In ambedue le cavità pleurali e nel pericardio abbondante versamento sieroso. Si tolgono in massa gli organi toracici assieme alla laringe, trachea, esofago, grossi vasi e si procede all'esame delle varie parti. La mucosa tracheale e bronchiale è leggermente arrossata e spalmata da muco: il calibro delle vie aeree è normale e non presenta segni di compressione. Alcune glandole peribronchiali, specialmente quelle situate nel mediastino posteriore, sono più grosse; ma non presentano compressione apparente sugli organi vicini. Queste glandole nella superficie di taglio son in parte antracosiche ed in parte costituite da un tessuto grigiastro polposo. Nessuna presenta necrosi caseosa.

I polmoni sono molto pallidi ed edematosi. Il cuore è di volume normale: sani gli orifici ed apparecchi valvolari. Le cavità sono quasi vuote di sangue: miocardio pallido facilmente lacerabile.

Addome. — Abbondante versamento sieroso nella cavità peritoneale. Milza voluminosa e sporgente dall'arco costale: pesa grm. 1250. Il diametro longitudinale misura ctm. 23 $^1/_2$: altezza ctm. 14: spessore ctm. 5 $^1/_2$. Essa non presenta adesioni col peritoneo parietale ed offre alcuni infarti di colorito in parte debolmente roseo, in parte giallastro per necrosi ialina: uno di questi infarti è molto voluminoso raggiungendo il diametro di 7 ctm. Il resto del parenchima di colorito rosso-brunastro è di consistenza mediocre: vi si vedono numerosi e piccoli noduli che forse corrispondono ai nuclei del Malpighi.

Il fegato pesa grm. 1900: il parenchima è pallido, di colorito grigio-giallognolo, abbastanza consistente: nella cistifellea poca bile giallognola. Le glandole del mesenterio, quelle retroperitoneali non sembrano sensibilmente alterate.

I reni pesano ciascuno grm. 185: la capsula è molto aderente alla superficie ed il parenchima glandolare si lacera nell'asportarlo, rimanendo in alcune parti la superficie glandulare granulosa, il colorito renale è pallido; la consistenza è aumentata.

Le glandole linfatiche che decorrono lungo le carotidi, sono notevolmente ingrossate e più a sinistra che a destra: esse formano con la loro confluenza due tumori lobulati di forma allungata. Le diverse glandole non si vedono fuse in un'unica massa, ma rimangono ben separate e distinte dalle loro capsule: il parenchima loro è di colorito giallastro ed in alcuni punti leggermente roseo: è consistente: non presenta focolaj caseosi.

Il midollo delle ossa è in piccola parte di colore giallognolo: nel resto è di colorito roseo o di colorito grigiastro e come purulento.

Cervello. — Mediocre quantità di siero limpido negli spazi sotto-aracnoidei e nei ventricoli. Sostanza nervosa pallida, edematosa.

L'esame microscopico degli organi ematopoietici ha dato i resultati seguenti.

Ganglii linfatici. — Hanno tutti presentato una notevole consistenza. La superficie di taglio è apparsa piuttosto secca, giallo pallida e di aspetto fibroso: in qualche ganglio si notarono chiazze circoscritte di colore rosso-mattone. — Lo scarsissimo succo che si potè ottenere raschiando la superficie con un coltello o premendo il ganglio, si mostrò costituito da cellule linfatiche di diverse dimensioni, in mezzo alle quali stavano globuli rossi ben conservati. Il succo preso in quei punti del ganglio che aveva colorito rosso-mattone o roseo ha fatto conoscere la presenza di qualche rara cellula con granuli di pigmento ematico.

L'esame delle sottili sezioni ottenute dai ganglii convenientemente in-

durati ha fatto riconoscere le ordinarie alterazioni pseudoleucemiche. Maglie serrate di connettivo costituite di filamenti grossi e conformati rozzamente a nastro, sostituiscono il sistema follicolare inducendo secondariamente atrofia dei seni linfatici. I filamenti di uno splendore tutto particolare costituiscono in qualche punto delle trabecole così piccole, da non poter contenere che uno o due globuli linfatici.

Milza. — Il succo splenico esaminato nell'ordinaria soluzione di cloruro di sodio ha presentato globuli bianchi e rossi, cellule d'epitelio vasale e cellule globulifere. Quest'ultime si trovarono in quantità notevole ed abbastanza ben conservate: i globuli rossi in talune di esse mostravano regolare la loro forma. Rare quelle che offrivano unicamente nel loro contenuto frammenti di emazie o granuli di emoglobina. Nel succo non si rinvennero corpuscoli rossi nucleati.

Messa la milza ad indurire furon poi fatte delle sezioni le quali non riuscirono sottili che nella parte corticale dell'organo. — Esse vennero colorate come quelle dei ganglii, con le diverse preparazioni di carminio. Fu posto in evidenza un aumento del connettivo sotto forma di filamenti nastriformi i quali in varia guisa intrecciandosi danno luogo ad una rete circoscrivente vani di ampiezza variabile e di conformazione irregolare, ne'quali stanno annidate delle cellule bianche. Taluna di queste presentò granulazioni emoglobiniche. Nei punti nei quali il tessuto splenico era sostituito dal connettivo neoformato i vasi alquanto angusti apparivano con pareti ingrossate: l'ingrossamento colpiva l'avventizia: l'endotelio vasale non si mostrava che leggermente tumefatto.

Midollo delle ossa. In quello che presentavasi di color grigio-purulento il succo mostravasi così costituito:

a) discreta quantità di cellule midollari;

b) cellule giganti;

c) globuli rossi.

L'esame microscopico rivelò che gli spazii midollari erano rivestiti da un reticolo nel quale stavan rinchiuse le cellule midollari. Il reticolo delicatissimo aveva per intiero sostituito quello proprio del midollo.

Le descritte alterazioni parlano nel modo più evidente per una forma mista di pseudoleucemia. Sarebbe ozioso l'addurre le ragioni per le quali si giunge ad una tal conclusione: ci si è condotti direttamente dal decorso clinico e dal reperto anatomo-patologico.

Più necessario sarebbe d'investigare da quale organo s'iniziò la malattia: cominciò dai ganglii, dalla milza o dal midollo delle ossa? Non è possibile di tentare fruttuosamente la soluzione di un tal problema, inquantochè l'anamnesi raccolta due giorni prima che il paziente morisse e quando versava in condizioni gravi, è riuscita oltremodo incompleta. Inoltre manchiamo del necessario criterio della *estensione della lesione ossea* poichè non tutte le ossa vennero esplorate. Il fatto dell'essere stata pressochè contemporanea la comparsa della tumefazione dei ganglii cervicali e dei *dolori alle ossa* ne farebbe vagheggiare l'idea che da queste ultime prima si dipartisse la malattia. E presterebbe mano ad un tale supposto anche la considerazione che la lesione ossea non appariva recente. Però mentre dall'un lato riconosco tutta l'importanza che avrebbe lo schiarimento d'una tale questione per le contingenze cliniche, dall'altro debbo strettamente attenermi a quella prudenza che mi è imposta, anzichè suggerita dalla scarsità delle notizie anamnestiche.

Perciò passo oltre e vengo al quesito più in alto propostomi; riconoscere cioè come si comportavano la ematolisi e la ematopoiesi negli organi malati, ed in qual grado la prima contribuì a portare la grave anemia. Questa, come vedemmo, riconosce una causa complessa: le lesioni dei ganglii linfatici, della milza e del midollo delle ossa e del fegato.

In qual modo vi contribuirono quelle dei gangli linfatici? Per rispondere in modo adeguato bisognerebbe che la fisiologia degli accennati organi ci fosse intieramente nota. Ma dobbiamo confessare che le nostre conoscenze sull'influenza che direttamente esercitano i ganglii linfatici sulla linfa che vi arriva sono oltremodo scarse e malsicure. Le osservazioni semplicemente comparative, dice il Cohnheim, della linfa che entra ed esce dai ganglii sono suscettibili di spiegazioni diverse e sperimentalmente una tale questione è stata pressochè trascurata. Solo qualche cosa ci è noto — egli aggiunge — dell'influenza che esercitano i ganglii sopra una linfa ricca di prodotti infiammatorii; ma non sappiamo affatto se e quali modificazioni apportino alla costituzione chimica della cor-

rente linfatica de' ganglii primitivamente alterati. » L'oscurità che avvolge quest'ultima parte della fisiologia degli organi in questione, ci mette nell' impossibilità di dare del quesito propostoci una soluzione completa per quanto possibile. Ad ogni modo è certo che i ganglii alterati nel morbo dell' Hodgkin versano al torrente circolatorio una linfa diversa dalla normale, la quale inquinando il sangue, è causa parziale dell'alterazione che lo colpisce. Basterebbero a provare questo asserto quei casi nei quali la malattia ebbe rapido corso letale pur non essendo lesi che i soli ganglii linfatici. Però se ancora oscure sono le nostre conoscenze sulle modificazioni apportate alla linfa dai ganglii sani o malati, altrettanto non è a dirsi di quelle riflettenti i rapporti de' ganglii stessi con l'ematopoiesi e coll'ematolisi. Difatti oggi si è dimostrato che in essi si fabbricano globuli bianchi (Stöhr) (68) e vi si distruggono condizionatamente delle emazie (Gabbi). È pure accertato che in condizioni di vita intrauterina vi si fabbricano anche globuli rossi, e pare che si verifichi un ritorno allo stato embrionale nei casi di anemia grave portata da malattie esaurienti, oppure in quella indotta sperimentalmente negli animali con ripetuti salassi.

Sapendo quindi che i ganglii forniscono un contingente notevole di globuli bianchi al sangue ci si può subito domandare: la lesione che colpì i ganglii linfatici è tale da menomare la loro virtù emopoietica? Io rispondo affermativamente inquantochè il neo-tessuto che vi si organizza si sostituisce ai cordoni follicolari « dont la function — scrive Ranvier (69) — paraît précisément rélative à l'elaboration des cellules lymphatiques. »

Ad accrescere l' importanza di una tal deduzione s'aggiunga:

1° che nel tessuto linfatico superstite non si è notata iperattività vicaria nella genesi dei globuli bianchi (almeno se è vero che questo è grossolanamente deducibile dal loro numero e dalle condizioni del loro nucleo).

2° che con ogni probabilità i vasi linfatici efferenti sono sbarrati in quei punti nei quali germogliò il tessuto di nuova formazione. Appoggerebbe un tale ultimo asserto anche il fatto che i pochi elementi cellulari serrati fra l' intricato tessuto in-

terstiziale si toglievano con difficoltà, spennellando le sottili sezioni.

Con questi dati, una prima deduzione dà farsi è che al torrente sanguigno venne meno parzialmente uno degli ordinarii affluenti vale a dire si attenuò il tributo di globuli bianchi che i ganglii forniscono alla corrente del sangue.

Alla domanda in qual guisa si comporta nei ganglii malati la distruzione dei corpuscoli rossi, dobbiamo rispondere che le cellule globulifere, nel caso clinico in esame, si son trovate scarsissime solo in quei punti dei ganglii, ne' quali il tessuto si mostrò di color rosso-mattone. Un tale reperto, almeno nel caso nostro, non ha molto valore: esso mostra secondo noi che ne' ganglii si son distrutti dei corpuscoli rossi ma non in copia superiore alla normale. L'effetto necessario della condizione di cose messa da noi in evidenza doveva certamente esser quello di una diminuzione degli elementi bianchi del sangue.

Ma le lesioni dei ganglii non debbono considerarsi come la causa unica nè la principale dell'anemia che colpì il nostro infermo: l'impoverimento della massa sanguigna aveva, come è detto, due altre sicure determinanti; le alterazioni spleniche e midollari.

In qual modo vi contribuì la lesione della milza?

Prima che io mi addentri in tale disamina è bene ricordi che nella milza si fabbricano globuli bianchi, e si distruggono globuli bianchi e rossi. Però non si conosce affatto il substratum da cui prenderebbero nascimento i globuli bianchi, epperciò alla prima domanda che potremmo rivolgerci, se la lesione abbia menomata questa funzione, non possiamo rispondere che in questo modo: è probabile che il neo-tessuto si sia sostituito a quello splenico ed abbia quindi minorata la produzione dei globuli bianchi. Però nulla di sicuro.

All'altra domanda: se la lesione stessa abbia condotto ad una distruzione di globuli rossi maggiore della normale la risposta è affermativa, poichè l'esame ripetuto ed attento del succo splenico ci ha rivelato la presenza delle cellule globulifere in copia discreta. A tale proposito debbo subito ricordare un mio prece-

dente asserto e cioè che scarse eran quelle che offrivano emazie disfatte.

Un tale reperto autorizzerebbe forse la conclusione che le cellule che si mostravano coi globuli rossi integri si fossero originate *post-mortem?* Parla contro tale possibilità il fatto da noi certificato che di rado la milza umana fu trovata provvista dei citati elementi. Si dirà: qui la milza era alterata epperciò la sua partilare condizione anatomica poteva esser la determinante della genesi *post-mortem* delle cellule stesse. Ma contro questo nuovo supposto parla il fatto della presenza di cellule contenenti detriti di emazie, e la esistenza di granulazioni di ematina libere nel succo splenico. Era avvenuta la disgregazione delle emazie nel poco tempo che intercorse dalla morte dell' infermo all'epoca nella quale fu esaminato il succo — trent'ore all' incirca? Chi ha un po'di conoscenza delle proprietà di tali elementi trova subito inammissibile la nuova obbiezione. Eppoi perchè cessando la vita in un organo deve continuare quella di taluno dei suoi costituenti? Sarebbe una eccezione che non trova riscontri nè analogie. — Nel caso nostro adunque le cellule globulifere ebbero nascimento *intra-vitam* e contribuivano quindi in modo significante ad impoverire la massa sanguigna. Io ho cercato di determinare la quantità di globuli rossi che si distruggeva nella milza col seguente calcolo approssimativo. In una goccia dell'ordinaria soluzione di cloruro di sodio mettevo circa un quinto in volume di succo splenico. Sapendo che la goccia pesa circa 50 milligrammi, ne deducevo che io vi avevo deposto dieci milligrammi di succo splenico. Calcolando, così ad occhio e croce, che da tal goccia posta sul vetrino porta-oggetti si potessero avere cinquanta campi d'osservazione diversi (Oc. 3 Obb. 7, Horistka) e che in ognuno di essi si rinvenissero tre cellule globulifere, concludevo che sù per giù in ogni dieci milligrammi di succo splenico si avevano 150 cellule globulifere. Ammettendo poi che ognuna di esse contenesse quattro emazie ne deducevo che per ogni decimo di grammo di succo splenico, 600 globuli rossi venivan posti fuori d'azione. — Calcolando in ultimo che il succo splenico corrispondesse a 600 grammi — il

peso complessivo della milza raggiungendo i 1250 — il numero totale dei globuli rossi in via di distruzione in una determinata quantità di tempo ascendeva a: 600000 × 600, cioè 360000000. Come ognun vede la cifra è rilevante. E si badi inoltre che, come dimostrammo, quelle cellule bianche che avvolsero i globuli rossi cadono esse pure in sfacelo. Dimodochè la milza per l'alterazione che l'investì avendo sottratto corpuscoli rossi al torrente circolatorio ed avendovi portato un contributo minore dell'ordinario di leucociti, rappresenta un altro e ragguardevole fattore dell'anemia che colpì l'infermo nostro e lo condusse a morte. Un esame attento e particolareggiato del succo splenico non avendoci rivelata la presenza dei corpuscoli rossi nucleati, l'importanza del reperto su citato non viene per nulla menomata.

Anche il midollo delle ossa è stato trovato parzialmente alterato. Se si pensa che l'alterazione prendeva più di metà del solo femore, ne scende logica la illazione che dessa non poteva far altro che diminuire il tributo di globuli bianchi e quindi alimentare l'anemia, dato che sia realmente compito del midollo osseo anche quello di fabbricare globuli bianchi. (Neumann).

Se coi dati ora raccolti richiamiamo alla mente la notevole diminuzione dei globuli del sangue, in specie di quelli rossi, riscontrata coll'apparecchio dell'Hayem noi ce ne rendiamo perfettamente ragione: dalle fonti ordinarie di alimentazione del torrente circolatorio in larga parte alterate scendeva scarsa copia di elementi morfologici ed una di esse poi era anche sede di attiva demolizione dei globuli rossi. Di più il sangue non era soltanto scarsamente provveduto, ma anche gli elementi che vi arrivavano erano mal costituiti: lo dimostrò la loro povertà in emoglobina. Questo nel caso mio particolare sembra essere il meccanismo più verosimile della genesi dell'alterazione del sangue. Può da questo dedursi una legge generale? Son lontano le mille miglia da tale idea, molto più poi che osservatori assai stimati avrebbero trovato uno stato di iperglobulia sebbene vi fossero i segni clinici più evidenti di una grave anemia. Come si possa conciliare quest'ultima con un aumento di globuli rossi io davvero non so nè in-

tendo indagare. Nel caso mio però il fatto della diminuzione notevole dei globuli rossi e dei globuli bianchi trova sufficiente spiegazione nell'ammettere pei primi una distruzione maggiore dell'ordinario, e pei secondi una minorata produzione. Se alla diminuzione delle emazie cooperasse una insufficiente ematopoiesi io non so: le ossa brevi non vennero esplorate.

A render più grave l'anemia avranno certamente contribuito quegli speciali prodotti di riduzione che si originano negli organi emopoietici, specialmente quando questi sono in condizioni patologiche. È noto difatti che in virtù dei processi bio-chimici si svolgono nella milza dei prodotti riduttivi, quali la leucina, la xantina, l'ipoxantina, l'acido urico, l'inosite, la tirosina, l'acido formico, l'acido lattico, ecc.; ed è ormai dimostrato da osservatori molto stimati (Salkowsky ecc.) che taluni di essi provengano dalla globulina delle emazie che si distruggono. Tale essendo la loro provenienza, nel caso nostro si saranno con ogni probabilità formati nella milza e nelle glandole linfatiche avendovi rinvenute le cellule globulifere.

Dagli organi ematopoietici alterati fluivano adunque al torrente circolatorio, oltre a scarsi e mal costituiti elementi morfologici, dei prodotti riduttivi che se non per la qualità al certo per la quantità, avranno dovuto esercitare una non benefica influenza sulla nutrizione e composizione degli elementi cellulari dei tessuti. Che dalla milza almeno partissero gli accennati prodotti di riduzione, lo dimostrerebbe tanto il lieve aumento del connettivo perivasale riscontrato nel fegato quanto una speciale alterazione che offrirono le cellule epatiche. Da essi probabilmente traeva alimento quella febbre che giorno per giorno contribuiva a scemare la resistenza del nostro infermo. E dico probabilmente perchè questa parte della malattia è sempre avvolta da oscurità ed io non ho dalle mie ricerche ricavato alcun segno per lumeggiarlo. L'alterazione quantitativa e qualitativa del sangue portato dalle lesioni che primitivamente invasero le sue sorgenti si è resa alla sua volta una condizione sfavorevole alla nutrizione

delle restanti parti dei tessuti citogeni non lesi. Nel caso nostro una tal deduzione vien dimostrata da ciò che i corpuscoli rossi del sangue trasportavano minor copia di emoglobina dei sani. Se si rammenta che essa rappresenta l'esclusivo mezzo di assunzione dell'O e l'unico veicolo a tutti i tessuti si concepisce benissimo il languore da cui saranno prese le azioni della vita quando essa diminuisce. Di conseguenza tarde saranno le funzioni di assimilazione e nutrizione, scarso il *pabulum* portato agli organi emopoietici, debole quindi l'attività funzionale in quella loro parte che rimase immune dal processo morboso. In tutto ciò io ravviso un fattore secondario dell'anemia del nostro infermo.

Se mi sono alquanto diffuso nell'esposizione dei fatti raccolti gli è perchè non da tutti si ritiene primitiva l'alterazione degli organi ematopoietici, e secondaria quella del sangue. Credo un fuor d'opera l'accingermi, nel caso mio, a discutere una tale opinione. Sarebbe lo stesso che ammettere che la corruzione delle acque di un fiume porti inevitabilmente quella della sorgente dalla quale deriva.

Quasi tutte le storie cliniche della forma morbosa in esame, corredate da reperto anatomo-patologico, offrono questo dato, che le lesioni degli organi hanno preceduto l'alterazione del sangue. E se in qualcuna appare il contrario, cioè prima si osservarono i sintomi dell'anemia, eppoi si resero palesi le lesioni degli organi sanguificatori, non si è per questo in diritto di ritenere la eccezione come quella che esprime la verità. Poichè la milza e taluni dei ganglii linfatici (toracici ed addominali) se alterati si rendono palesi per la loro ubicazione solo allorquando la lesione li ingrandisce notevolmente. Le lesioni del midollo osseo poi all'infuori che in casi affatto speciali — leucemia mielogena — non si scoprono che alla necroscopia. Come si può quindi con coscienza serena asserire, come fanno taluni, che precedè l'alterazione del sangue a quella degli organi emopoietici e che questi ultimi furono secondariamente inquinati, quando le lesioni determinanti talvolta non si rendon palesi che alla necroscopia? Come si può sostenere quell'assunto quando manca ancora una guida direttiva nelle ricerche che debbonsi istituire per scoprire il meccanismo

patogenico delle anemie primitive e quando in molti e molti casi le necroscopie furono incomplete? Perchè allora anche la discrasia sanguigna portata dai neoplasmi cancerigni non lede gli organi sanguigeni?

Al pari del descritto caso di pseudo-leucemia od anemia linfo-splenica, anche il seguente di anemia splenica conferma il fatto che a produrre la grande diminuzione di globuli rossi nel sangue entra un aumento della ematolisi.

Caso Clinico. — Tintori Rosa, di anni 58. Fu accolta in Clinica il giorno 3 Febbraio 1890. Dimorava da 15 anni in Firenze. Raccontò che le sue sofferenze si fecero gravi tre mesi or sono, quando per seguire i suoi padroni dovette recarsi in Maremma. Ebbe al suo ritorno delle febbri irregolari e per le quali stette per due mesi nell'Ospedale di Pistoia. Ne uscì, a suo dire, guarita delle febbri, ma la prostrazione di forze che si era andata iniziando qualche anno prima si fece profonda, ed il pallore della faccia leggiero prima, si fece poi rilevatissimo. Essa narrò che già da tempo sentiva come mancarlesi la vita, ma era costretta a lavorare se voleva campare sè e la sua famiglia. Epperciò anche nei momenti nei quali sarebbe stato necessario il riposo, essa era costretta a durare fatiche non lievi.

Già da qualche tempo (più d'un anno a suo dire) essa cominciò a provare inappetenza, senso di debolezza, malessere generale ed a dimagrare. S'accorse però che il ventre non diminuiva in proporzione delle altre parti, ma non ne fece alcun caso. Solo tre o quattro mesi fa constatò che andava progressivamente ingrossando. Nel corso di questi due anni non ebbe mai epistassi, nè enteroragie. Otto giorni prima d'entrare in clinica ebbe una lipotimia che la decise a lasciare il servizio, ed a provvedere alla sua salute.

Ha passato l'infanzia e l'adolescenza discretamente. A 13 anni ebbe le prime mestruazioni che furono regolari per quantità e qualità, e che si mantennero tali fino a 26 anni or sono, tempo nel quale vennero meno. A 28 anni andò sposa ad un uomo robusto che la rese madre di cinque figli, quattro dei quali morirono, pare, in seguito alle manovre eseguite per l'estrazione forzata. Uno morì a 7 anni per croup. Alle operazioni subite la malata riferisce un'ernia inguinale destra di cui è sofferente. Circa 15 anni fa seguì il marito in Maremma ove stette due anni attendendo a lavori campestri e domestici. Narra che la sua salute non ne risentì alcun danno all'infuori di

poche febbri malariche che le portarono ingrossamento di milza. Di questo si accorse sia dal gonfiarsi del ventre come dal sentire dolore al cammino. Ma tornata dopo a Firenze mai ebbe a soffrire di febbre, chè anzi nei primi tempi la sua salute rifiorì perchè si mise al servizio di una famiglia ricca nella quale l'alimentazione era abbondante ed eccellente. Vi rimase qualche anno. Solo in questi ultimi due anni la sua salute grandemente decadde ed il decadimento fu affrettato dalle febbri che insorsero dopo il suo ritorno dalla Maremma, sebbene essa vi fosse rimasta pochissimo e si nutrisse bene essendo da otto anni al servizio di una famiglia benestante.

Esame obbiettivo. — La pelle della faccia è d'un pallore cereo, e la fisonomia conformata all'espressione del dolore. Le mucose visibili sono profondamente anemiche, le sclerotiche cerulee, le gengive erose al colletto dei denti in parte mancanti e mal conservati; la lingua patinosa.

Giace nel letto in posizione supina ed in uno stato di grande abbandono. Risponde alle domande con una certa lentezza e difficoltà.

Al collo si osservano ben tracciati i cordoni venosi superficiali ed un debole battito carotideo. Nelle fosse sopraclavicolari non si scorgono ganglii ingorgati.

Il torace è regolare e simmetrico. La pelle è elastica: discretamente sviluppato il pannicolo adiposo. Alla palpazione tanto anteriormente che posteriormente nulla di anormale. La percussione desta suono forte e profondo anteriormente d'ambo i lati: posteriormente ed a destra ipofonesi progressivamente crescente dall'angolo inferiore della scapola fino alla base. All'ascoltazione rantoli nei $^2/_3$ inferiori.

Area cardiaca fisiologica. All'ascoltazione soffio sistolico dolce su tutti i focolaj: rumore di trottola ai lati del collo.

Il ventre con forma ovoidale si presenta alquanto rilevato in corrispondenza dell'ipocondrio sinistro il cui arco costale presentasi più elevato del destro. La pelle che ricuopre il ventre è pallida e presenta nei quadranti inguinali delle smagliature da gravidanza pregressa. Al palpamento grossolano non si desta alcun dolore nel ventre che è molle e cedevole; però la mano in corrispondenza dell'ipocondrio destro incontra una resistenza che comincia da 3-4 ctm. a sinistra dell'ombelico e si spinge fin sotto all'arco costale dello stesso lato. Il margine di questa resistenza è duro, rotondo, indolente e regolare. Nel tratto inferiore una incisura è nettamente marcata. La superficie del tumore accessibile al palpamento è perfettamente liscia ed indolente anche ad una pressione energica. Negli atti del respiro il tumore presenta una leggera escursione in basso, ed appena appena si muove sotto gli impulsi della mano.

L'area della milza si confonde con quella del tumore e presenta i diametri seguenti: longitudinale 26: trasverso centimetri 17.

L'area del fegato è ingrandita uniformemente.

Esame del sangue. — Coll'ematimetro dell'Hayem si son trovati per ogni millimetro cubico:

Globuli rossi . . . . . » 1,779,400
» bianchi . . . . . » 2,473

Coll'ematimetro del v. Fleischel il 31 % di emoglobina.

Esame delle orine. — Quantità nelle 24 ore grm. 700. Le orine sono di color giallo-rosso, inodore, torbide e di reazione fortemente acida. I pigmenti normali sono piuttosto abbondanti; abbondanti i solfati, gli urati ed i fosfati alcalinici, scarsi i terrosi. L'urea nella proporzione di 11,839 totale.

Quest'inferma venuta in Clinica in condizioni gravi, ma non gravissime, morì in compendio nella 3ª nottata di degenza in essa. Assente allora da Firenze il Clinico, fu da me e dall'assistente istituita la diagnosi di anemia splenica, che fu confermata dalla

Necroscopia — Cadavere di giusta statura e di regolare conformazione: pannicolo adiposo discretamente sviluppato: masse muscolari alquanto esili: pelle di colorito pallidissimo.

Torace. — Nella cavità pleuritica destra circa 700 grm. di siero limpido. Cavità pleuritica sinistra obliterata da adesioni antiche. Nel pericardio pochi grammi di siero limpido. Polmoni ovunque permeabili all'aria, fortemente edematosi. Cuore flaccido: orificii ed apparecchi valvolari sani. Miocardio di colore giallastro, lacerabilissimo. Poche placche di ateromasia dell'aorta. Arterie coronarie sane.

Addome. — Nella cavità poca quantità di siero. Il fegato pesa grammi 2020. Il suo lobo destro aderisce per qualche briglia fibrosa al peritoneo diaframmatico. È pallido, di colorito giallastro e lacerabile con facilità. Nella cistifellea poca bile sciolta di colore piceo. La milza molto voluminosa pesa grm. 1970. La sua capsula è solo in qualche punto opaca: poche briglie si trovano fra essa ed il peritoneo parietale. Il parenchima splenico è alquanto molle, ma non diffluente e del colore di feccia di vino. Sul fondo rosso bruno si vedono piccoli corpicciuoli biancastri che sembrano corrispondere ai corpuscoli del Malpighi. I reni sono di volume normale. La capsula si distacca con facilità: la superficie del rene è liscia: il parenchima pallidissimo tanto

che è quasi scomparsa la distinzione fra piramide e sostanza corticale: il parenchima stesso è poco consistente.

Il midollo dello sterno è di colorito rosso come il midollo detto linfoide: uguale aspetto ha il midollo del femore destro. Nulla di morboso nel tubo gastro enterico e negli organi genitali. Non si trova ingrossamento di ganglii linfatici in alcuna parte del corpo. Nei polmoni, fegato, reni non si vedono ad occhio nudo neoformazioni di nessuna natura.

Nel resto del cadavere nulla di notevole.

Esame microscopico. — Nel succo splenico si trovano in discreta copia delle cellule ripiene di pigmento e qualche rara cellula globulifera. Nel succo dei ganglii linfatici (mesenterio) si trovano delle cellule globulifere in discreta quantità.

Nel succo del midollo osseo non furon viste cellule globulifere: ma cellule a nucleo centrale in gemmazione e globuli rossi nucleati.

Le sezioni dei pezzi di milza messi ad indurire in liquidi opportuni, esaminate al microscopio, rivelarono le alterazioni proprie dell'anemia splenica.

Col reperto microscopico di cellule ripiene di pigmento e di granuli di pigmento libero io non intendo di ammettere che si debba esclusivamente ad una eccessiva ematolisi che si opera nella milza malata la grande diminuzione di globuli rossi. Anche all'infuori del reperto positivo di cellule globulifere che avemmo in questo caso (come pure nel primo nel caso misto di anemia splenica e linfatica) parlerebbe di certo per un'aumentata ematolisi il reperto di altri autori di granuli di pigmento nel tessuto splenico. I nostri studj e quelli precedenti del Kölliker, del Klein, del Kusnezoff e del Malinin confermarono appieno che la milza ha un potere emolitico e che appunto quei cumuli di pigmento che vi si trovano con grande probabilità dipendono da elementi rossi del sangue che si sono distrutti. Avendo noi vista qualche cellula globulifera dobbiamo inferirne che dessa liberasse il pigmento che riscontrammo.

Rispetto al 2° quesito possiam dire sulla base di casi clinici, che un aumento nella distruzione dei globuli rossi si ha:

a) nella leucemia splenica;

b) nella pseudoleucemia linfatica e splenica;

c) nell'anemia splenica

e che in tal modo la fisio-patologia di queste forme cliniche viene in qualche parte lumeggiata.

Se, come è stato in questi ultimi tempi ammesso, (*) si ritiene l'alterazione del sangue nelle anemie primitive dipendente da una condizione che colpisce primitivamente gli organi emopoietici è necessario adunque non solo investigare come si comporti l'ematopoiesi, ma anche come ed in qual misura avvenga la distruzione degli elementi del sangue.

L'alterazione quantitava del sangue si avrà:

1° per una deficiente neoformazione di corpuscoli rossi rimanendo nei limiti fisiologici la distruzione,

2° per una deficiente neoformazione di emazie e per un aumento morboso della ematolisi,

3° quando rimanendo normale la neoformazione grandemente aumenta la distruzione dell'emazie,

4° quando eccederà grandemente la neoformazione dei corpuscoli bianchi, rimanendo integri i processi fisiologici di neoformazione dei rossi,

5° quando l'eccesso di neoformazione dei corpuscoli bianchi si complica con notevole aumento nella distruzione dei corpuscoli rossi non compensata da corrispondente neoformazione.

Questi i criterii che debbono, a mio debole avviso, guidarci nell'interpretazione della genesi delle anemie primitive. Pensando poi ai vincoli di funzionalità che legano gli organi emopoietici, sarà necessario di esaminarli tutti in ogni e qualunque caso di anemia primitiva. Noi vediamo che il legame che fra tali organi esiste in condizioni fisiologiche si ripete anche in modo evidente in condizioni patologiche: lo dimostra la frequenza con la quale alla leucemia splenica si associano la linfatica e la mielogena. E sovratutto non si dimentichino — come s'è fatto fino

(*) Studî recentissimi del Prof. Maragliano mirano a stabilire la esistenza di anemie dovute ad alterazioni primitive dei globuli sanguigni nell'albero circolatorio.

ad ora — i ganglii linfatici: è in essi che trovano inevitabilmente la morte tutte quelle emazie che evasano per diapedesi. E se si pensa che questa è grandemente facilitata quando il sangue si altera per malattia primitiva sia della milza che del midollo osseo: se si pensa che complessivamente hanno un considerevole volume essendo sparsi ovunque nell' organismo, si comprende benissimo quanta parte debbano prendere, sia pure secondariamente, nella produzione delle anemie.

Credo non apparirà infondato il desiderio che nelle future ricerche si abbia di mira di riconoscere in quali forme d'anemia entri come principale determinante od unica l'alterazione dell' una o dell'altra delle due funzioni affidate agli organi emopoietici, e da quali mutui rapporti esse siano legate in una stessa forma clinica a produrre l'alterazione del sangue.

BIBLIOGRAFIA

1. **Neumann.** Ueber die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung (Centralbl. f. die med. Wissenschaftt. — Berliner klin. Woch., 1868).
— Ueber die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. Ein beitrag zur Entwicklungsgeschichte der Blutkörperchen (Arch. der Heilkunde 1870).
— Neue beiträge zur Kenntniss der Blutbildung (Arch. f. Heilkunde, 2 Nov. 1874. — Berliner klin. Woch., 1880, n. 20. — Zeitschrift f. klin. med., Vol. III, pag. 425).
— Des Knochenmark als organ der Blutbildung (Arch. f. die gesam. Physiol. von Pflüger 1874).
2. **Bizzozero.** Sulla funzione ematopoietica del midollo delle ossa (Gazzetta med. Ital. Lomb. n. 46, 1868. — Ibid. 9 Gennaio 1869 e Giugno 1869).
3. **Foà** e **Salvioli.** Sull'origine dei globuli rossi del sangue (Arch. p. le Scienze med. 1881, pag. 388. — Lo Spallanzani, anno VIII, fasc. 2°, 1878).
— **Foà.** Nota sull'ematopoiesi splenica (Arch. p. le Sc. Med., Vol. V, n. 21, pag. 366).
— **Pellacani.** L'ematopoiesi splenica nell'uomo (Lo Spallanzani, anno IX).
4. **Ponfick.** Ueber die sympathis. Erkrankung. bei inneren Krankheiten (Arch. f. pathol. anat., Bd. 56).
5. **Kölliker.** Elementi d'Istologia (Trad. ital. del Dott. Raffaele).
— Noch ein Wort über d. blutkörperh. Zell. d. Milz. (Zeitsch. f. w. Zoologie, 1850).
6. **Bizzozero.** Sul midollo delle ossa (Morgagni, 1869).
7. **Robin.** Dictionn. Encyclop. de Sciences méd. Dechambre (MOE-MOR).
8. **Klein.** Osservations sur la fonction de la rate (Quaterly Journ. of. mikrosk. Society, 1875).
9. **Kusnezoff.** Ueber blutkörperhaltigen Zellen der Milz (Sitzungsberichte d. Wien. Acad. Abtheil. III, Heft 3°, pag. 58).
10. **Benvenisti.** Ulteriori studii sui processi assimilativi. Padova, 1858.
11. **Asson.** Osservazioni anatomiche, fisiologiche, patologiche e chirurgiche intorno alla milza (Venezia 1852, pag. 230).
12. **Lussana.** Annali Universali di Medicina, 1859.
13. **Denys.** Note préliminaire sur la structure de la rate et sur la destruction des globules rouges qui s'opère à l'intérieur de cet organe (Bull. de l'Académie de méd, de la Belgique, Mars, 1888).

14. **Malinin.** Die Milz in histologischer, physiologischer, und pathologischer Beziehung, in letzterer vorzugweise bei intermittirenden Fiebern und beim Typhus (Virchow's Arch. Bd. 115, Folge XI, Bd V).
15. **Gabbi.** Le cellule globulifere nei ganglii linfatici (Sperimentale 1886 pagina 26).
16. **Foà.** Studio sull'Anatomia Patologica del midollo delle ossa (Rivista Clinica di Bologna, pag. 259, 1872).
17. **Lussana.** Manuale di Fisiologia Umana.
18. **Landois.** Lehrbuch der Physiologie des Menschens (Urban und Schwarzenberg. Wien. 1890).
19. **Foster.** Manuale di Fisiologia.
20. **Robin.** Rate (Dictionnaire Encycl. de Sciences méd. BAT. RED. Dechambre).
21. **Cadiat.** Traité d'anatomie générale appliquée à la médecine. Paris, 1881.
22. **Quincke.** Zur Pathologie des Blutes (Deut. Arch. f. klinische med. Bd. XXV, pag. 567, e Bd. XXVII, pag. 193).
— Ueber syderosis. Eisenablagerung in einzelnen Organen des Thierkörpers (Zeitschrift dem andenken an A. v. Haller. Dargebracht. Bern. 1877).
23. **Hunter.** An investigation into the pathology of pernicious anaemia (The Lancet Sept. 22-29, 1888).
24. **Federici.** Oligoemia acuta grave e primitiva. Transfusione di sangue (Gaz. Clinica di Palermo, anno IV, fasc. 1°, 1872).
25. **Frederick.** Le relazioni fra la clorosi, la semplice anemia e l'anemia perniciosa inclusa la leucemia e la malattia di Hodgkin.
26. **Bockendahl und Landwehr.** Chemische Untersuchungen leukämischer Organe (Virchow's Arch. f. pat. anat. ecc., Bd. 84).
27. **Salkowsky.** Chemische Untersuch. von Leber und Milz in einem Fall von lienaler Leukänne (Virchow's Arch. Bd. 81).
28. **Zenker.** Ueber die Charcot'schen krystalle im Blute und leukämischen Geweben (Deutsches Arch. f. klin. medicin. Bd. XVIII, pag. 125).
29. **Langhans.** Beobachtungen ü. Resorption d. Extravasate u. pigmentbild. in densenben (Virchow's Arch. Bd. 59).
30. **Cordua.** Ueber Resorption's mechanismus von Blutergüssen. Berlin, 1877.
31. **Müller.** Untersuch. über das Verhalten der Lymphdrüsen bei der Resorption von Blutextrav. (Dissertation Göttingen, 1879).
32. **Monti** e **Cattaneo.** Alterazioni degenerative dei corpuscoli rossi del sangue ed alterazioni malariche dei medesimi (Arch. p. le scienze med. Vol XII, n. 6).
33. **Lange.** Ueber die Entstehung der blutkörperh. Zellen und die Metamorp. d. Blut. (Virchow's Arch. 1875).
34. **Foà.** Ziegler's Beiträge für patholog. anat. und experimentelle Pathologie Bd. VI
35. **Olga Stoff** e **S. Hasse.** Einige notizen über die circulation-verhältnisse der milz. (Ctbl. f. klin. med., 9 Nov. 1872).
— **Bochefontaine.** Sur la contraction de la rate ecc. (Société de biologie n. 10, 24 Luglio 1875).

36. **Frerichs.** Trattato delle malattie del fegato. Trad. ital.
37. **Colucci.** Sull'azione distruttrice delle cellule epatiche sui globuli rossi del sangue (Boll. delle Scienze med. di Bologna. Vol. IX, p. 124, anno 1882).
38. **Spallanzani.** I fenomeni della circolazione.
39. **Semmer.** (Citato dal Pouchet).
40. **Pouchet.** Note sur les leucocythes de Semmer et les cellules éosinophiles d'Erhlich (Journ. de l'anat. et de la Physiologie etc., anno 1879-80).
41. **Ehrlich.** Archiv für mikroskopische Anatomie. Bd. XIII, 1877, pag. 263).
42. **Sanarelli.** Contributo allo studio della pleurite infettiva primaria (Riforma medica, 1 Luglio 1889).
43. **Bizzozero** e **Salvioli.** Ricerche sperimentali sull'ematopoiesi splenica (Arch. p. le Scienze mediche, 1881, pag. 338).
44. **Eichhorst.** (Citato dal Birch-Hirschfeld).
45. **Birch-Hirschfeld.** Trattato di anatomia patologica. Trad. da Maglieri, Napoli 1878.
46. **Burresi.** Trasfusione sanguigna peritoneale in un caso di anemia perniciosa (Lo Sperimentale, 1883, vol. XI, pag. 13).
47. **Fede.** Movimento medico-chirurgico. Anno VII, 1875, n. 17 e 18.
48. **Riess.** Beitrag zur pathologischen Befund des Knochensmarks bei perniciöser Anämie (Med. Ctbl., n. 48, 1880).
49. **Osler** e **Cardner.** Ueber die Beschaffenheit des Blutes und Knochenmarks bei perniciöser anämie (Ctbl. f. die med. Wissenschaft, n. 15-18, 1876).
50. **Forrsblad och Warfwinge.** Falle af perniciös progressiv anaemi. Hygica pag. 59, Jahresbercht di Virchow, 1879).
51. **Kierner och Henschen.** Fall af perniciös progressiv anaemi (Hospitalstidend R. 2. VI Bd., pag. 1 Jahresbercht 1879).
52. **Grohé.** Ueber das Verhalten des knochenmarks in verschiedenen krankheiten (Berlin. klin. Woch., n. 45, 1883).
53. **Lodi.** Sopra il midollo delle ossa nell'anemia essenziale e nella leucemia splenica (Rivista Clinica di Bologna, n. 5 e 6).
54. **Pepper.** Rivista Clinica, 1878.
55. **Litten.** Ueber das Vorkommen blutkörperhaltigen Zellen im Knochenmark (Med. Ctbl., n. 50, 1880).
56. **C. J. Devis.** A case of progressiv pernicious anaemia; changes in the medulla ossium ecc. (The Lancet, Juli 23, 1880).
57. **Quincke.** Weitere beobachtungen ueber perniciöse Anämie (Deuts. Arch. f. klin. med. Bd. XX, Heft I e II).
58. **Eichhorst.** Die progressive perniciöse Anämie (Eine klinische und kritische untersuchung. Leipzig 1878, pag. 375).
59. **Schulte-Steinberg.** Ueber parasitäre Anaemie. Dissert. Berlin., 1884.
60. **H. W. Little.** Pernicious progressiv Anaemia: a disease of the vasomotor system (New-York med. Record March 20, 1879).
61. **Banti.** Contributo allo studio delle anemie progressive (Lo Sperimentale Luglio-Agosto 1880).
62. **Nolèn.** Bjidrage tot de studie der progressive pernicieuse anaemie ecc. (Jahresbericht di Virchow, 1882).

63. **Kleb.** Flagellata in Eulemburg's Realencyclopädie.
64. **Frankenhänser.** Ueber die Aetiologie der Anämie (Ctbl. f. die med. Wissenschaft. n. 4, 1882).
65. **Rokitansky.** Ueber perniciöse Anaemie (Wien. med. Presse n. 15-17, 1881).
66. **Destrée.** De l'anémie pernicieuse progressive (Journ. de méd. de Bruxelles Juin-Décembre 1881).
67. **Cabot.** A case of leukämie (Boston med. and. surg. Journal October 1877).
68. **Stöhr.** Ueber die peripheren Lymphdrüsen (Sitzungsberichte der physik. med gesellsch. in Würzburg. 1883, p. 86).
69. **Ranvier.** Traité technique d'Histologie, Paris.

ALTRI LAVORI CONSULTATI.

Malassez e **Picard.** Recherches sur les fonctions de la rate (Comptes-Rendus, 22 Novembre 1875.
— Des altérations des globules sanguins consécutives à l'extirpation de la rate. (Société de Biologie, 23 Marzo 1878).
Nikolaides. Ueber die histologischen Veränderungen der Stauungmilz. (Virchow's Arch. f. patholog. Anat. und Physiologie, Bd. 82°, pag. 455).
Roy. The physiology and pathology of the spleen. (Journal of physology, Vol. III).
Jeannel. Rate. (Dictionnaire de Méd. et de Chirurgie pratique, t. XXX).
Stahel. Der Eisengehalt im Leber und Milz nach verschiedenen krankheiten. (Virchow's Arch. f. patholog. Anat. und Phys. ecc. Bd. 85°, pag. 26).
Peremeschko. Beitrag zur anatomie der Milz (sitzungsberichte d. Wien. Acad. Vol. 55°, parte II^a, pag. 359).
Estor e **C. Saint-Pierre.** Expériences propres a faire connaître le moment où fonctionne la rate. (Journal de l'Anatomie et de la Physiologie etc., anno 2°, 1865, pag. 190).
Baccelli. Studien über die function und pathologie der milz. (Arch. f. patholog. anat. und Physiologie etc. di Virchow., vol. 51, pag. 141).
Mosler. Ueber die function der Milz. (Centralbl. f. die med. Wissent., n. 17-19, 1871).
C. Peyrani. Anatomia e fisiologia della milza. (Torino, 1860, in 8°).
E. Maggiorani. Esperimenti e studj sulla funzione della milza. (Roma, 1860).
Bizzozero. Intorno al lavoro del Prof. Robin « Sul midollo delle ossa » (Gazzetta Med. Lombarda, 11 Aprile 1874).

Mosler. Ueber die Folgen der Milz-extirpation. (Deutsch. med. Wochenschrift 1883, pag. 33).

Foà. Contribuzione allo studio della fisio-patologia della milza. (Sperimentale 1883).

Ziegler. Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 1889.

Ehrlich. Des granulations spécifiques du sang. (Arch. f. Physiologie, pag. 571-579, 1885).

Russel. The pathology of pernicious Anaemia. (British. Med. Journal, January 12, 1889).

Mott. On pernicious Anaemia. (The Lancet March. 16, 1889).

Eisenlohr. Blut und Knochenmark bei progressiver perniciöser Anämie und bei Magencarcinon. (Deutsch. Arch. f. klin. med., Bd. XX, p. 494).

Riess. Bemerkungen über die Zerfallskörperchen des Blutes und ihr Verhältniss zür Anämie (Berliner Klin. Wochenschrift, n. 47, 1879).

Charcot e **Robin.** Cristaux du sang chez les leucocythémiques (Société de Biologie 1853).

Quincke. Zur Physiologie und pathologie des Blutes. (Deutsch. Archiv f. klin. med.).

Laache. Die Anämie — Christiania 1883.

NB. Di molti dei lavori citati nella bibliografia, ho dovuto per forza maggiore accontentarmi di leggere un sunto nel « Jahresbericht di Virchow » e nella « Revue des Sciences Médic. di Hayem. »

INDICE

Dedica . . . . . *Pag.* 3

Capitolo I. — Stato presente della patogenesi delle anemie primitive. — Sguardo complessivo agli studi sull'ematopoiesi e sulla ematolisi. — Insufficienza delle cognizioni rispetto a quest'ultima . » 5

Capitolo II. — Le cellule globulifere. — Loro significato fisiologico . » 12

Capitolo III. — Rapporto delle cellule globulifere colla ematolisi. — Gli organi ematopoietici sono anche ematolisici. — Dimostrazione sperimentale . . . . . » 26

Capitolo IV. — La ematolisi nelle anemie primitive. — Casi clinici . » 40

DAL GIORNALE MEDICO *LO SPERIMENTALE*
Fascicoli 10, 11 e 12 — Anno 1890